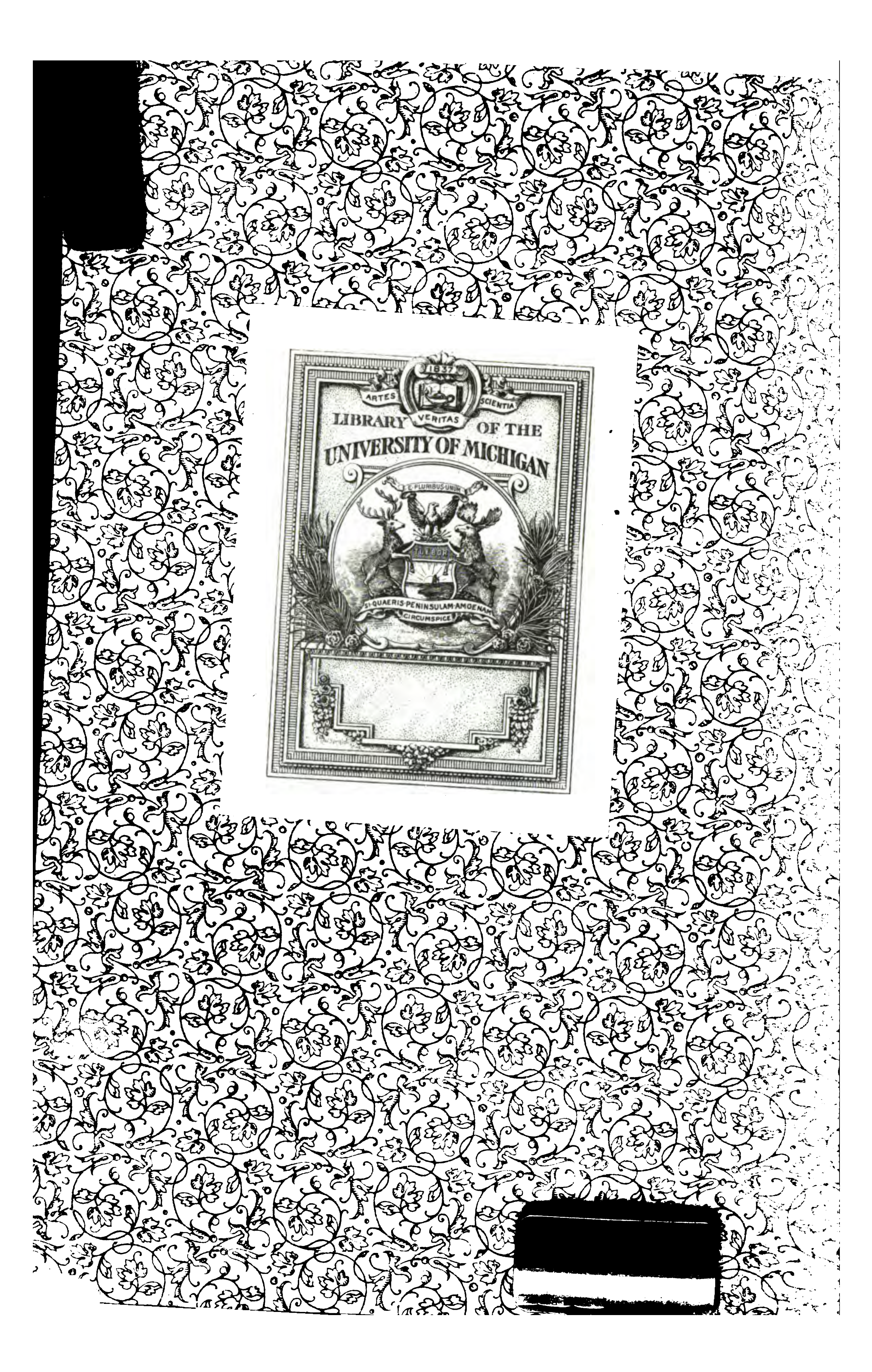
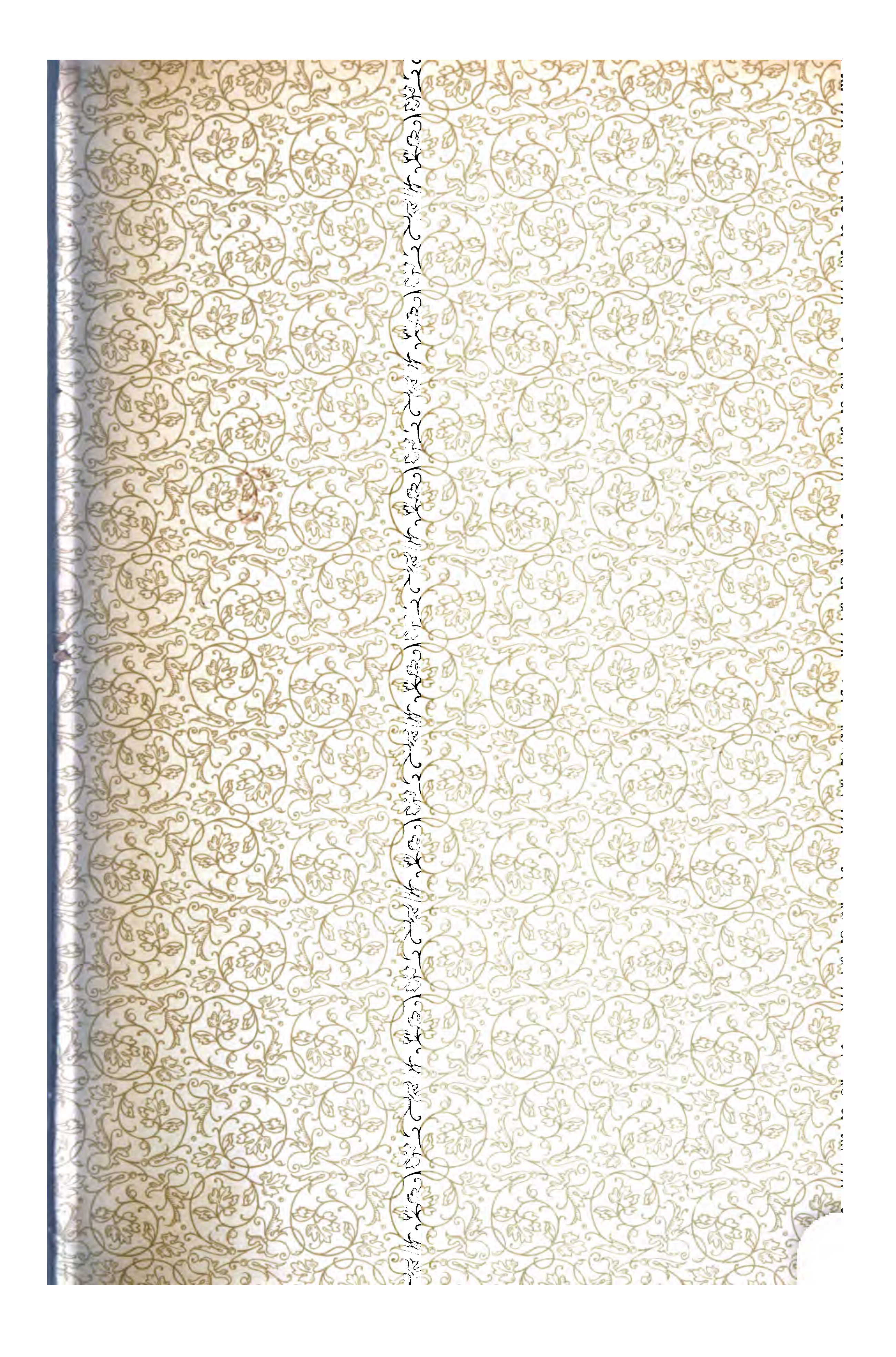

Google


B 453342



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E·PLURIBUS·UNUM
TUEBOR
SI·QUAERIS·PENINSULAM·AMOENAM
CIRCUMSPICE



ÜBER DIE ERFORSCHUNG DER KONSTITUTION

UND

DIE VERSUCHE ZUR SYNTHESE

WICHTIGER PFLANZENALKALOIDE.

VON

Dr. JULIUS SCHMIDT,

PRIVATDOCENT AN DER K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART.

STUTTGART.

VERLAG VON FERDINAND ENKE.

1900.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorwort.

Das vorliegende Buch hat in erster Linie den Zweck, dem Lernenden das Eindringen in das schwierige Gebiet der „Alkaloidchemie“ zu erleichtern. Weiterhin soll ihm auch der Lehrende die für ihn wünschenswerten Angaben, insbesondere über neuere Arbeiten aus der Alkaloidchemie, entnehmen können.

Bei der Auswahl dessen, was die analytische und synthetische Forschung für die Chemie der wichtigen Alkaloide erbracht hat, leitete mich demgemäss weniger das Bestreben nach möglichster Vollständigkeit — welcher Aufgabe ich mich auch keineswegs gewachsen fühlte — als vielmehr der Wunsch, nur solche Thatsachen, die allgemeine Bedeutung besitzen oder zu gewinnen versprechen, nur solche Hypothesen, die sich als nützlich erwiesen haben, eingehender zu behandeln.

Die Erörterung von Konstitutionsformeln schien mir auch dann von Wert, wenn dieselben noch nicht mit dem erwünschten Grade von Sicherheit erwiesen sind. Denn immer kann eine solche Erörterung instruktiv sein und zu neuen Versuchen Veranlassung geben. Immer kann es wichtig sein, den Gedankengang eines Forschers kennen zu lernen, um gegebenen Falls vernachlässigt gebliebene Funde zu verwerten.

Da auch der synthetische Ausbau in diesem für die organische Chemie, die Pflanzenphysiologie und die Heilkunde gleich interessanten

Gebiete schon eingesetzt hat, so dürfte auch ein Rückblick auf die synthetischen Versuche in demselben manchem willkommen sein.

Dass noch zahlreiche Fragen in der Chemie der wichtigen Alkaloide ihrer Erledigung harren, bedarf kaum der besonderen Erwähnung. Die wichtigsten typischen Versuche bezüglich der Konstitutionserforschung sind allerdings in den meisten Gruppen durchgeführt, und ich hoffe, dass es mir gelungen ist, ein einigermassen abgerundetes Bild des umfangreichen Gebietes zu geben.

Die Litteratur ist bis Ende 1899 berücksichtigt.

Stuttgart, im Februar 1900.

Julius Schmidt.

Inhaltsverzeichnis.

III. Alkaloide der Chinolingruppe.

V. Alkaloide der Morpholin(?)-Phenanthrengruppe.

VI. Alkaloide der Puringruppe.

Einleitung.

Geschichtliches. — Einteilung des Stoffes und gewählte Behandlungsweise.

Die meisten Pflanzenalkaloide sind am Anfange dieses Jahrhunderts isoliert worden; die giftigen und therapeutischen Eigenschaften, welche gewisse Pflanzen infolge des Gehaltes an Alkaloiden zeigen, waren freilich schon von alters her bekannt und benützt.

So sollen zum Beispiel, einer spanischen Ueberlieferung gemäss, die Indianer in der Provinz Loxa, schon lange bevor die Spanier Peru eroberten (1526), die fieberstillende Eigenschaft der Fieberrinde gekannt haben [1].

Sehr lange Zeit erst nach dem ersten Bekanntwerden der Chinarinde in Europa wurden die chemischen Eigenschaften derselben erforscht. Fouroy, Berthollet im Jahre 1792 und Vauquelin im Jahre 1806 haben die Chinarinde untersucht, aber das wirksame Prinzip daraus nicht dargestellt. Doch hat Vauquelin [2] 1809 einen harzartigen Extraktivstoff der Chinarinde in reinerer Form erhalten und Gomes [3] hat denselben 1811 als Cinchonin bezeichnet.

Ziemlich gleichzeitig mit den Bestandteilen der Chinarinde wurden von verschiedenen Seiten auch diejenigen des Opiums näher untersucht. Die Kenntnis der eigentümlichen Wirkung des Opiums lässt sich allerdings bis weit in das Altertum zurück verfolgen.

Der Ruhm, das Morphin und damit das erste Alkaloid überhaupt als einheitlichen Körper dargestellt und beschrieben und als Pflanzenbase erkannt zu haben, gebührt dem Apotheker F. W. Ser-

---

[1] Man vergl.: „Die Chemie des Pyridins", herausgegeben von Buchka, Braunschweig 1889—1891.

[2] Ann. Chim. 59, 130.

[3] Memorias da Academia Real das sciencias de Lisboa, Bd. III.

türner[1]), der im Jahre 1805 und 1806 eine Untersuchung über das Opium ausführte[2]). Im Jahre 1817 erschien dann eine Abhandlung Sertürners, betitelt: „Ueber das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage und die Meconsäure als Hauptbestandteile des Opiums“[3]), in welcher er das Morphium für ein wahres Alkali erklärte, das sich dem Ammoniak zunächst anschliesse.

Diese Arbeit Sertürners regte zu vielen neuen Untersuchungen über das Opium und andere arzneilich verwendete Pflanzenstoffe an; man war bestrebt, aus diesen die wirksamen Bestandteile zu gewinnen. Besonders sind es die beiden französischen Chemiker Pelletier und Caventou, denen ein hervorragendes Verdienst um die Förderung der Chemie der Pflanzenbasen gebührt.

Es wurde denn auch in rascher Aufeinanderfolge eine grosse Anzahl von wichtigen Alkaloiden entdeckt.

Noch im Jahre 1817 isolierte Robiquet das Narkotin, dann wurde von Pelletier und Caventon 1818 das Strychnin, 1819 das Brucin, 1820 das Chinin und Cinchonin entdeckt. Im gleichen Jahre beschrieb Runge das Caffeïn. Dann folgte 1827 die Entdeckung des Coniins von Giesecke, 1828 die des Nikotins durch Posselt und Reinmann, 1831 die des Atropins durch Meissner, 1832 die des Codeïns von Robiquet, 1833 die des Atropins u. s. f.

Dieses reichlich angesammelte Beobachtungsmaterial über die Alkaloide führte bald zur Aufstellung bestimmter Theorieen über die Ursache des basischen Verhaltens dieser Verbindungen. Während schon Sertürner in der oben citierten Abhandlung darauf hinwies, dass sich das Morphin dem Ammoniak zunächst anschliesse, sprach Liebig es zuerst bestimmt aus, dass die basischen Eigenschaften der Alkaloide durch ihren Stickstoffgehalt bedingt seien.[4]). Nach seiner Ansicht sollte in den organischen Basen das Amid, NH_2, mit einem organischen Radikal verbunden sein, während Berzelius lehrte, diese Basen enthielten Ammoniak, gepaart mit einem organischen Oxyde oder mit einem Kohlenwasserstoff.

Die Entscheidung, welche von beiden Ansichten die richtigere

---

[1]) Trommsdorffs Journal der Pharmazie **13**, 1, 234; **14**, 1, 47; **20**, 1, 99.

[2]) Die erste chemische Arbeit über das Opium ist dem Apotheker Derosne in Paris (1803) zu danken. Auch Seguin scheint Morphin in Händen gehabt zu haben. Er beschreibt 1804 eine aus einem Opiumauszug erhaltene, krystallisierte Verbindung. Doch wurde diese Arbeit erst im Jahre 1814 publiziert und allgemeiner bekannt.

[3]) Gilberts Ann. de Phys. **55**, 56.

[4]) Ann. d. Chem. **26**, 42.

sei, wurde dann durch die klassischen Untersuchungen von A. Wurtz und A. W. Hofmann über die künstliche Darstellung organischer Basen erbracht. Von diesen Forschern wurde bekanntlich die Lehre begründet, dass alle organischen Basen, und also auch die natürlichen Alkaloide, Abkömmlinge des Ammoniaks seien, von welchem sich dieselben durch Vertretung eines oder mehrerer Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffreste ableiten.

Es ist begreiflich, dass die Alkaloide durch die eigentümlichen physiologischen Wirkungen, welche viele derselben ausüben, frühzeitig zu eingehenderen chemischen Forschungen einluden. Doch die zahlreichen Chemiker, welche sich in den sechs Jahrzehnten, die auf die Entdeckung des Morphins (1806) folgten, mit diesen Körpern beschäftigten, mussten sich darauf beschränken, deren empirische Zusammensetzung festzustellen.

Sie konnten wohl auch Abbauprodukte gewinnen und die empirische Zusammensetzung derselben ermitteln, aber die Erkenntnis des eigentlichen Baues der Molekeln musste in allen Fällen dem Zeitalter der Strukturchemie vorbehalten bleiben.

Noch mehr gilt ein langsames Fortschreiten von dem künstlichen Aufbau der Alkaloide, als dessen Vorbedingung ja die genaue Kenntnis ihrer Konstitution betrachtet werden muss. Durch die bekannte Synthese des Harnstoffs durch Wöhler (1828) war im Prinzip die Möglichkeit nachgewiesen, Verbindungen, welche der lebende Organismus bildet, auch durch chemische Synthese zu gewinnen. Seit jener Zeit ist eine grosse Anzahl von komplizierten Verbindungen des Pflanzen- wie des Tierreichs synthetisch dargestellt worden. Ich erinnere z. B. an die Fette, die Pflanzensäuren, die Zuckerarten, Krapp, Indigo und Harnsäure.

Aber die Alkaloide haben verhältnismässig lange allen Versuchen zur Aufklärung ihrer Konstitution und zur synthetischen Darstellung Widerstand geleistet.

Den grössten Fortschritt auf dem Gebiete der Alkaloidforschung brachte dann die Entdeckung des Pyridins und des Chinolins.

Bekanntlich hatte Anderson 1846 aus dem Produkt der trockenen Destillation der Knochen (Dippelsches Oel) das Pyridin isoliert. Einige Jahre vorher hatte Runge im Steinkohlenteer das Chinolin entdeckt. 1885 wurde von Hoogewerff und von Dorp ebenfalls im Steinkohlenteer das Isochinolin aufgefunden.

Nun führten die weiteren Untersuchungen über die Alkaloide zu dem Resultat, dass sich diese Basen ihrer Konstitution nach dem Pyridin, Chinolin und Isochinolin direkt anschlössen.

So z. B. erhielt Gerhardt (1842) durch Erhitzen des Strychnins, des Cinchonins und des Chinins mit Aetzkali Chinolin.

Nikotin, Coniin, Brucin, Strychnin, verschiedene Chinabasen, Narkotinabkömmlinge lieferten beim Glühen mit Zinkstaub Pyridin, bezw. Homologe desselben.

So reifte denn die Ueberzeugung, dass die Alkaloide sich vom Pyridin und Chinolin in ähnlicher Weise ableiten wie die aromatischen Verbindungen vom Benzol. Königs gab (1880) folgende Definition:

„Unter Alkaloiden versteht man diejenigen in den Pflanzen vorkommenden organischen Basen, welche Pyridinderivate sind“ [1]).

Diese Definition ist aber zu eng gefasst. Sie schliesst Verbindungen wie Caffeïn und Theobromin von den Alkaloiden aus, welche nach allen ihren Eigenschaften zu denselben gehören. Auch die Untersuchung des Morphins und Codeïns hat gezeigt, dass diese Verbindungen keinen Pyridinkern enthalten.

Besser ist es, wenn man als Alkaloide alle stickstoffhaltigen Pflanzenprodukte bezeichnet, welche den Stickstoff in ringförmiger Atomverkettung tragen [2]). Doch ist auch diese Definition eine willkürliche.

In den letzten 10 Jahren hat sich das Studium der Alkaloide immer mehr und mehr vertieft.

Es ist gelungen, bei verschiedenen Alkaloiden, bei denen lange Zeit alle Versuche zur Ermittelung der Konstitution erfolglos blieben, dieselbe ganz oder teilweise aufzuklären. Diese Aufklärungen wurden in erster Linie durch die Abbaureaktionen gegeben, die wir deshalb in allen Fällen eingehend erörtern werden.

Als besonders fruchtbringend hat sich der Abbau durch Oxydation und durch erschöpfende Methylierung erwiesen.

Bei der erschöpfenden Methylierung der Alkaloide korrespondieren die Prozesse meistens genau mit dem Abbau des N-Methylpiperidins zum Piperylen (s. p. 9), jener klassischen Grundlage, die A. W. Hofmann [3]) geschaffen hat.

Auch die Verseifung, die Einwirkung der Alkalien bei

---

[1]) Königs: „Ueber Alkaloide“, Habilitationsschrift, München 1880, p. 31; Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 31.

[2]) Man vergl. M. Scholtz: „Der künstliche Aufbau der Alkaloide“, Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge, herausgeg. von Ahrens II. Bd. p. 36.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 494, 659.

hoher Temperatur und die Zinkstaubdestillation haben in manchen Fällen wertvolle Aufschlüsse gebracht.

So sei, um ein Beispiel herauszugreifen, als schönes Ergebnis der Forschungen aus jüngster Zeit der Nachweis des Pyrrolringes in verschiedenen wichtigen Alkaloiden hervorgehoben.

Die grundlegende Untersuchung über das Nikotin, welche A. Pinner, unterstützt durch die Beobachtungen von F. Blau und A. Pictet in den letzten Jahren durchgeführt, hat ergeben, dass diese Base ausser dem Pyridin- auch den Pyrrolkern enthält.

Vom N-Methylpyrrolidin leiten sich nach Willstätter die Alkaloide der Atropin- und Cocaïngruppe ab, welche auch einen Cycloheptanring enthalten.

So gelangt man in der Alkaloidchemie, wie bei der Erforschung der Terpene und Kampfer zu der Anschauung, dass unter den komplizierten Produkten der pythogenen Synthese nicht der Sechserring allein dominiert, sondern dass verschiedenartige Kombinationen von Ringsystemen vorkommen, unter welchen dem Fünferring eine wichtige Rolle zufällt.

Allerdings hat man auch bis jetzt nur wenige von den wichtigen Pflanzenalkaloiden, wie Coniin, Caffeïn, Theobromin, synthetisch darstellen können; doch ist bei manchen der Synthese durch die analytische Arbeit der Weg gebahnt, oder dieselbe ist wie beim Atropin, Cocaïn, Hydrastin teilweise erreicht.

Die Forschungen nach der Konstitution der wichtigen Pflanzenalkaloide sind auch insofern von grossem praktischen Wert, als sie zur Lösung der Frage nach den Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und therapeutischer Wirkung beitragen und vielfach zur Synthese von therapeutisch wichtigen Verbindungen die Anregung geben. Es sei wegen diesbezüglicher Beispiele auf die einzelnen Kapitel und die dort angeführten Litteraturangaben verwiesen. Eine planmässige Durcharbeitung wird allein im stande sein, uns der Lösung der Frage näher zu bringen, in welcher Weise durch Eintritt oder Austritt einfacher und zusammengesetzter Radikale die therapeutische Wirkung beeinflusst wird.

Was die Einteilung des Stoffes anbetrifft, so habe ich die chemische Klassifikation der in manchen Lehr- und Handbüchern angewandten botanischen Einteilung vorgezogen.

Ich habe versucht, die wichtigen Alkaloide nach ihrer chemischen Konstitution, namentlich mit Bezug auf ihren basischen Bestandteil zu klassifizieren.

Dabei ordnen sich meistens die von einer und derselben Pflanze erzeugten, also die einer und derselben *natürlichen* Gruppe angehörigen Basen, auch in eine und dieselbe *chemische* Gruppe, weil eben die von einer und derselben Pflanze erzeugten Verbindungen meist eine analoge chemische Struktur haben.

Die wichtigen Alkaloide sind also in folgende Gruppen eingeteilt:

I. Alkaloide der Pyridingruppe.
II. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.
III. Alkaloide der Chinolingruppe.
IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.
V. Alkaloide der Morpholin(?)-Phenanthrengruppe.
VI. Alkaloide der Puringruppe.

Wie jeder Einteilung haftet auch dieser eine gewisse Willkür an. So lässt sich einwenden, dass die in der Pyrrolidingruppe behandelten Alkaloide Atropin und Cocaïn auch einen Pyridinkern enthalten und deshalb auch in die Pyridingruppe hätten eingereiht werden können. Indessen schien es mir zweckmässiger, diese Verbindungen in eine Gruppe für sich zusammenzufassen.

Die V. Gruppe ist als Morpholin(?)-Phenanthrengruppe bezeichnet, weil in den hiehergehörigen Verbindungen Morphin, Codeïn und Thebaïn die Anwesenheit des Morpholin genannten Kernes

O
CH_2 CH_2
CH_2 CH_2
N
H

noch nicht mit aller Sicherheit nachgewiesen ist. Doch steht es zweifellos fest, dass sie einen Phenanthrenkern enthalten.

Die gewählte Behandlungsweise der einzelnen Alkaloide besteht, wo es möglich gewesen ist, darin, dass nach Anführung der Einzelbeobachtungen und aus der Gesamtheit dieser die Konstitutionsformel abgeleitet wird. Daran knüpft sich dann die Erklärung der wichtigsten Umwandlungen mit Hilfe der Konstitutionsformel und die Erörterung eventueller synthetischer Versuche.

Auch ist bei den meisten der angeführten Alkaloide eine tabellarische Zusammenstellung ihrer wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen angefügt.

I.

Alkaloide der Pyridingruppe.

Von den zahlreichen Alkaloiden, die einen Pyridinkern enthalten, werden in dieser Gruppe nur Coniin, Piperin und Nikotin besprochen.

α-Coniin,

d-, α-, n-Propylpiperidin.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH-CH_2.CH_2.CH_3 \\ & N & \\ & H & \end{array}$$

Das Coniin ist insbesondere von historischem Interesse, weil sein Aufbau die erste vollkommene Synthese eines natürlichen Alkaloides war. Dass seine Synthese frühzeitig versucht wurde, ist in seiner einfachen Zusammensetzung begründet. Denn unter den zahlreichen Alkaloiden, welche wir heute kennen, befinden sich sehr wenige, welche nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff enthalten und von diesen besitzt wiederum das Coniin die einfachste Formel.

Das Coniin findet sich neben N-Methylconiin und γ-Coniceïn

$$CH_2 < \begin{matrix} CH=CH(C_3H_7) \\ CH_2 \text{———} CH_2 \end{matrix} > NH,$$

Conhydrin, Pseudoconhydrin im Fleckschierling, Conium maculatum, besonders in dem Samen. Es bildet eine farblose Flüssigkeit (Siedep. 167°; spez. Gew. 0,886 (0°) $[\alpha_D]$ + 18,3) von betäubendem Geruch und ist ein sehr heftiges Gift.

Geschichte. Die besten Namen sind mit der Geschichte des Coniins verknüpft. Nachdem es 1827 von Giesecke[1]) im Samen von Conium maculatum aufgefunden worden war, haben Liebig, Ger-

[1]) Arch. d. Pharm. 20, 97.

hardt und Kekulé darüber gearbeitet, ohne jedoch seine Zusammensetzung richtig zu ergründen.

Als A. W. Hofmann 1881 die Untersuchung des Alkaloids aufnahm, schrieb man ihm die Formel $C_8H_{15}N$ zu, und erst Hofmann stellte fest, dass dieselbe falsch und durch die Formel $C_8H_{17}N$ zu ersetzen sei. Er bestimmte auch die Molekulargrösse des Alkaloids und unterwarf dasselbe einigen Reaktionen, die zur Aufklärung seiner Konstitution führten und auf die wir in folgendem noch zu sprechen kommen.

Die Synthese des optisch inaktiven Coniins, seine Spaltung in d- und l-Coniin und damit die erste vollständige Synthese eines optisch aktiven Pflanzenalkaloids gelang 1886 Ladenburg[1]).

Abbau des Coniins.

Hofmann unterwarf das Coniin einigen Reaktionen, welche er vorher am Piperidin erprobt hatte, und fand bei beiden Verbindungen ein ganz analoges Verhalten.

I. Verhalten des Coniins bei der erschöpfenden Methylierung.

Hofmann[2]) beobachtete, kurze Zeit nach der Entdeckung der quaternären Ammoniumbasen, dass die Hydrate dieser Verbindungen beim Erhitzen zerlegt werden und ein Molekül Wasser, ein tertiäres Amin und einen Kohlenwasserstoff bilden, wie z. B.:

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!> N < \begin{matrix} C_2H_5 \\ OH \end{matrix} = \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} \!\!> N + H_2O + C_2H_4$$

Tetraäthylammoniumhydroxyd — Triäthylamin — Aethylen.

Diese Reaktion übertrug Hofmann 1881 auf das Piperidin[3]).

Das *Piperidin* kann, seinem Charakter als sekundäre Base entsprechend, am Stickstoff methyliert werden. Das so gewonnene *Methylpiperidin* vereinigt sich mit Jodmethyl zum *Dimethylpiperylammoniumjodid* und durch Behandlung desselben mit feuchtem Silberoxyd entsteht *Dimethylpiperylammoniumhydroxyd.* Das letztere spaltet bei der trockenen Destillation Wasser ab unter Bildung einer Verbindung von der Zusammensetzung des *Dimethylpiperidins.*

Auch diese Verbindung vereinigt sich als tertiäre Base mit Jodmethyl, und das aus diesem Jodid gewonnene Ammoniumhydroxyd

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1403.
[2]) Ann. d. Chem. **78**, 263.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 494, 659.

zerfällt bei der Destillation in Trimethylamin, Wasser und einen Kohlenwasserstoff der Formel C_5H_8, den Hofmann *Piperylen* nannte.

Zwar wurde der Verlauf dieser Reaktionen von Hofmann nicht richtig erkannt, und erst Ladenburg[1]) fand die richtige Auslegung der Thatsachen: der Methylpiperidinring wird bei der Destillation seines Methylhydrates gesprengt. Die Umwandlung des Piperidins in Piperylen, kurzweg die „erschöpfende Methylierung des Piperidins" genannt, ein Prozess, der wie bereits erwähnt, in der Alkaloidforschung eine ausserordentlich wichtige Rolle gespielt hat, lässt sich demnach durch folgendes Schema zum Ausdruck bringen:

Piperidin → Methylpiperidin →

Methylpiperidinjodmethylat → Methylpiperidinmethylhydroxyd

$- H_2O$

Dimethylpiperidin → Dimethylpiperylmethylhydroxyd →

[1]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 1346; **15**, 1024; **16**, 2057.

$$\underset{\text{Piperylen}}{\begin{array}{c} H_2 \\ C \\ HC \diagup \quad \diagdown CH \\ H_2C \quad\quad CH_2 \end{array}} + \underset{\text{Trimethylamin.}}{\begin{array}{c} N \\ \diagup \mid \diagdown \\ CH_3\ CH_3\ CH_3 \end{array}} + H_2O$$

Das Coniin gibt bei analoger Behandlung einen Körper von der Zusammensetzung des sogenannten *Dimethylconiins* $C_8H_{15}(CH_3)_2N$ und weiter einen Kohlenwasserstoff der Formel C_8H_{14}, *Conylen*[1]).

$$\underset{\text{Coniin}}{C_8H_{17}N} \longrightarrow \underset{\text{Methylconiinjodmethylat}}{C_8H_{16}(CH_3)N.J} \longrightarrow \underset{\text{Methylconiinmethylhydroxyd}}{C_8H_{16}(CH_3)N.OH} \xrightarrow{-H_2O}$$

$$\underset{\text{sog. Dimethyl-coniin}}{C_8H_{15}(CH_3)_2N} \longrightarrow \underset{\text{Trimethylconylium-oxydhydrat}}{C_8N_{15}(CH_3)_3N.OH} \longrightarrow \underset{\text{Conylen.}}{C_8H_{14}} + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Das Conylen unterscheidet sich vom Piperylen durch denselben Atomkomplex C_3H_6 wie das Coniin vom Piperidin.

Im Anschluss an diese Beobachtung machte Hofmann darauf aufmerksam, dass die Formel des Coniins ein einfaches Homologes des Piperidins ausdrückt, und dass es in Anbetracht des analogen Verlaufes der beschriebenen Reaktionen wohl auch ein solches sein dürfte. Ganz neu war diese Ansicht allerdings nicht. Schon auf Grund der alten Formel des Coniins hatte Wischnegradsky dasselbe für ein substituiertes Hexahydropyridin erklärt, und unmittelbar nach Veröffentlichung der Hofmannschen Arbeit sprach Königs[2]) die Vermutung aus, dass das Coniin ein Propylpiperidin darstellt. Diese Vermutung fand eine glänzende Bestätigung, als Hofmann das Alkaloid der Zinkstaubdestillation unterwarf.

II. Zinkstaubdestillation des Coniins[3]).

Die Zinkstaubdestillation des Coniins nahm einen ganz anderen Verlauf als Hofmann erwartet hatte. Er destillierte das salzsaure Coniin mit Zinkstaub in der Absicht, dasselbe in eine wasserstoffreichere Verbindung überzuführen.

Der Verlauf der Reaktion war aber der entgegengesetzte, indem eine Abspaltung von Wasserstoff eintrat, so dass sich die Verbindung $C_8H_{17}N$ in eine solche der Zusammensetzung $C_8H_{11}N$ verwandelte.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 708. Ann. d. Chem. **279**, 341.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 1857.

[3]) Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 825.

Diese Base, *Conyrin*, war leicht als ein Pyridinderivat zu erkennen, und da sie um sechs Atome Wasserstoff ärmer ist als Coniin, so schien sie zu diesem in derselben Beziehung zu stehen wie das Pyridin zum Piperidin.

Ueber die Natur des Conyrins konnte kein Zweifel mehr herrschen, als es, der Oxydation unterworfen, *Picolinsäure* lieferte, welche durch die Untersuchung von Skraup und Cobenzl, die sie auf einem ganz anderen Wege erhalten hatten, als α-Pyridinmonocarbonsäure bekannt war.

CH
HC CH
HC C.COOH
N

Picolinsäure = α-Pyridinmonocarbonsäure.

Demnach konnte das Conyrin nur α-Propylpyridin oder α-Isopropylpyridin darstellen und das Coniin musste somit α-Propylpiperidin oder α-Isopropylpiperidin sein. Die Entscheidung dieser letzten Frage wurde mit aller Sicherheit erst durch die Synthese des Coniins herbeigeführt, auf die wir weiter unten zurückkommen werden.

Doch schloss Hofmann schon aus seiner Beobachtung, dass das Coniin bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure in das normale Oktan und in Ammoniak gespalten wird[1], auf das Vorhandensein einer Propylgruppe im Coniin. Denn bei Anwesenheit einer Isopropylgruppe könnte das normale Oktan nicht ohne intramolekule Atomverschiebung entstehen.

CH_2
H_2C CH_2 ⟶ H_2C CH_2 $+ NH_3$
H_2C $CH.CH_2.CH_2.CH_3$ H_3C $CH_2.CH_2.CH_2.CH_3$
N
H
Coniin n-Oktan.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 18, 13.

III. Abbau des Coniins durch Oxydation.

Die Oxydation des Coniins vermittelst Salpetersäure, durch Brom in Gegenwart von Wasser, durch Chromsäure oder Platinchlorid liefert Normalbuttersäure [1]).

Wertvollere Resultate als diese haben Schotten und Baumann [2]) erhalten, als sie nicht das Coniin selber, sondern zwei seiner Derivate, das *Conirylurethan* und das *Benzoylconiin* der Oxydation unterwarfen.

Oxydation des Conirylurethans.

In seiner Eigenschaft als sekundäre Base reagiert das Coniin mit Chlorkohlensäureester unter Bildung eines Urethans. Dieses Urethan gibt bei der Oxydation mit Salpetersäure die *Carbäthoxylconiinsäure*, welche beim Erhitzen mit Salzsäure in *Coniinsäure* übergeht [3]).

Die Konstitution der Coniinsäure ist noch nicht mit aller Sicherheit festgestellt. Höchst wahrscheinlich aber ist sie als eine γ-Amido-n-Heptansäure aufzufassen, so dass ihre Bildung aus der Sprengung des Pyridinringes nach folgendem Schema zu erklären ist.

$$\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH.CH_2.CH_2.CH_3 \\ N \\ CO_2C_2H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2 \\ HOOC \quad CH_2 \\ CH.CH_2.CH_2.CH_3 \\ N \\ H \quad CO_2C_2H_5 \end{array} \longrightarrow$$

Conirylurethan — Carbäthoxylconiinsäure ?

$$CH_3.CH_2.CH_2—\overset{NH_2}{CH}—CH_2—CH_2—COOH$$

Coniinsäure ?

Oxydation des Benzoylconiins.

Die Oxydation des Benzoylconiins mit Kaliumpermanganat liefert hauptsächlich zwei Verbindungen von den empirischen Formeln $C_{15}H_{21}NO_3$ und $C_{12}H_{15}NO_3$.

---

1) Blyth, Ann. d. Chem. **70**, 73; Grünzweig, Ann. d. Chem. **162**, 217; **168**, 118.

2) Schotten und Baumann, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1947; **16**, 643; **17**, 2548; **19**, 500.

3) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1947.

Der erste dieser Körper ist das Benzoylderivat einer Säure, welche Schotten und Baumann als das höhere Homologe der Coniinsäure auffassen und daher *Homoconiinsäure* nannten. Die Homoconiinsäure wäre demnach eine δ-Amido-n-Oktansäure und ihre Entstehung liesse sich folgendermassen interpretieren:

$$
\begin{array}{ccccc}
\begin{array}{c} H_2 \\ C \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH.C_3H_7 \\ N \\ CO.C_6H_5 \end{array}
& \longrightarrow &
\begin{array}{c} H_2 \\ C \\ H_2C \quad CH_2 \\ HOOC \quad CH.C_3H_7 \\ HN \\ CO.C_6H_5 \end{array}
& \longrightarrow &
\begin{array}{c} H_2 \\ C \\ H_2C \quad CH_2 \\ HOOC \quad CH.C_3H_7 \\ H_2N \end{array}
\end{array}
$$

Benzoylconiin — Benzoylhomoconiinsäure — Homoconiinsäure? (δ-Amido-n-Oktansäure)

Die zweite Verbindung, welche bei der Oxydation entsteht, ist das Benzoylderivat der *α-Amidovaleriansäure.*

Baumann folgert aus der Entstehung dieser Säure, dass die Propylgruppe des Coniins die normale Propylgruppe ist und erklärt die Bildung der Amidovaleriansäure durch Aufsprengung des Piperidinringes folgendermassen [1]):

$$
\begin{array}{ccccc}
\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH.CH_2.CH_2.CH_3 \\ N \\ | \\ CO.C_6H_5 \end{array}
& \longrightarrow &
\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH-CH_2-CH_2-CH_3 \\ HN \\ | \\ CO.C_6H_5 \end{array}
& \longrightarrow &
\end{array}
$$

Benzoylconiin — Benzoyl-α-Amidovaleriansäure

$$
\begin{array}{c} NH_2 \\ | \\ CH_3-CH_2-CH_2-CH-COOH \end{array}
$$

α-Amidovaleriansäure.

Oxydation des Coniins mit Wasserstoffsuperoxyd.

Wasserstoffsuperoxyd oxydiert das Coniin zu *α-Propyl-δ-Amidovaleraldehyd* (δ-Amido-n-Octylaldehyd, α-Propyl-5-Aminopentanol) [2]).

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 502.

[2]) Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1460. Ausserdem entsteht auch Butyrylbuttersäure (δ-Propylketobuttersäure) durch Aufsprengung des Coniinringes nach dem Formelbild:

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH.C_3H_7 \\ & N & \\ & H & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ O{=}HC & & CH.C_3H_7 \\ & NH_2 & \end{array}$$

Die im vorstehenden erörterten Oxydationsverhältnisse sind in analoger Weise, zum Teil noch eingehender und erfolgreicher bei dem Piperidin studiert worden [1]).

Schliesslich sei noch erwähnt, dass das Nitrosoconiin beim Erhitzen mit Phosphorpentoxyd in Wasser, Stickstoff und Conylen zerfällt [2]).

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH.C_3H_7 \\ & N & \\ & NO & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ HC & & CH \\ H_2C & & CH.C_3H_7 \end{array}$$

Nitrosoconiin　　　　Conylen.

Zur Erleichterung der Uebersicht stellen wir die verschiedenen Reaktionen, durch die ein Abbau des Coniins erzielt wurde, noch einmal zusammen.

Aufbau des Coniins.

I. Die Synthese des Coniins [3]) gelang **Ladenburg** durch Anwendung dreier sehr fruchtbarer Reaktionen, welche er für das Pyridin und seine Derivate gefunden hatte.

$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH.C_3H_7 \\ & NH & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ HOOC & & CO.C_3H_7 \end{array}$$

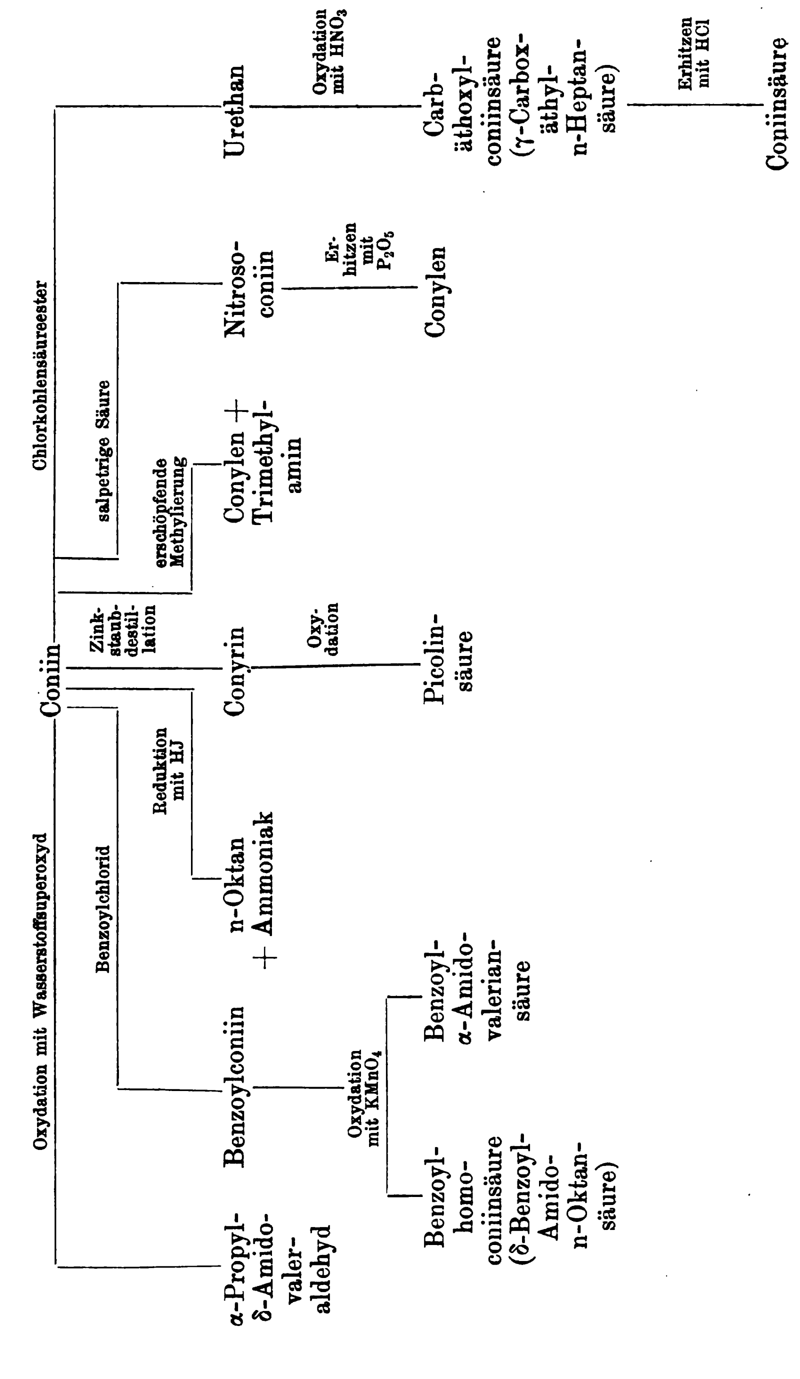
Wie im vorstehenden erwähnt, hat man bei früheren Oxydationsversuchen des Coniins mit Chromsäure als Hauptprodukt der Einwirkung Buttersäure isoliert. Diese dürfte wohl ein weiteres Einwirkungsprodukt auf die obige Ketosäure sein.

[1]) Bunzel, Ber. d. d. chem Ges. **22**, 1053; Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 2991.

[2]) Wertheim, Ann. d. Chem. **123**, 157; **130**, 269.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1404.

Spaltungen und Umwandlungen (Abbau) des Coniins.



Es war **Königs** gelungen, das Piperidin durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure zu Pyridin zu oxydieren.

An Versuchen, die Reaktion umzukehren, um vom Pyridin zum Piperidin zu gelangen, hatte es nicht gefehlt; doch gelang diese Rückverwandlung erst, als **Ladenburg** das Pyridin in absolut alkoholischer Lösung mit metallischem Natrium behandelte [1]).

Dieser Reaktion, welche zur Darstellung einer grossen Zahl von Piperidinderivaten geführt hat, gesellte sich eine andere zu, durch die es möglich wurde, Seitengruppen in das Pyridin einzuführen und so zu Homologen desselben zu gelangen.

Das Pyridin vereinigt sich als tertiäre Base mit Jodalkylen zu Ammoniumjodiden. Wenn diese unter starkem Druck erhitzt werden, wandert das Alkyl vom Stickstoff an ein Kohlenstoffatom des Kerns, und zwar so, dass es immer die α- oder γ-Stellung, niemals aber die β-Stellung zum Stickstoff einnimmt [2]). So verwandelt sich z. B. Aethylpyridinammoniumjodid in jodwasserstoffsaures Aethylpyridin.

$$\begin{array}{ccc} & CH & \\ HC & & CH \\ HC & & CH \\ & N.C_2H_5J & \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} & CH & \\ HC & & CH \\ HC & & C.C_2H_5 \\ & N.HJ & \end{array}$$

Damit schien der Weg angezeigt, auf dem es möglich sein musste, zum Coniin zu gelangen. Wenn nämlich das Pyridin mit Propyljodid oder Isopropyljodid dieser Reaktion unterworfen wurde, so liess sich die Bildung von α-Propylpyridin bezw. α-Isopropylpyridin erwarten, welche sich durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in die entsprechenden Piperidinderivate verwandeln lassen mussten, deren eines ja mit dem Coniin identisch sein sollte. Indessen der Versuch ergab, dass die bei Anwendung von Propyljodid und Isopropyljodid erhaltenen Verbindungen identisch und vom Coniin verschieden waren, da sich das Propylradikal bei der zur Reaktion nötigen hohen Temperatur in Isopropyl umsetzt.

Ladenburg gelangte so zu einem dem Coniin isomeren *Isopropylpiperidin* [3]), das er sogar zuerst mit der natürlichen Base für identisch hielt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 388.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 1410.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 1587.

Diese allgemeine Darstellungsmethode der Pyridinhomologen konnte also für die Synthese des Coniins keine Anwendung finden. Doch gelang diese Synthese mit Hilfe einer dritten Reaktion, welche ebenfalls von Ladenburg in die Pyridinreihe eingeführt worden war.

Das α-Picolin besitzt die Fähigkeit, sich mit Aldehyden unter Austritt von Wasser zu ungesättigten Verbindungen zu kondensieren. So gelangte Ladenburg durch mehrstündiges Erhitzen von *α-Picolin* mit Paraldehyd unter Druck zum *α-Allylpyridin*, welches bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol sowohl die doppelten Bindungen des Kerns als auch die der Seitenkette unter Addition von Wasserstoff verliert und in *α-Propylpiperidin* übergeht[1]).

Die totale Synthese des Coniins gestaltet sich demnach folgendermassen:

Man geht aus von der Synthese (dieselbe ist aus nachfolgendem Schema ersichtlich) der Trichloressigsäure, aus welcher durch Reduktion synthetische Essigsäure entsteht. Von dieser gelangt man zum Glycerin, das sich in Allylbromid umwandeln lässt. Bromwasserstoff und Allylbromid vereinigen sich zu Trimethylenbromid, letzteres gibt durch Trimethylencyanid Pentamethylendiamin, aus dem durch Abspaltung von Ammoniak Piperidin entsteht. Piperidin lässt sich zu Pyridin oxydieren, dessen Jodmethyladditionsprodukt, das Pyridiniumjodid, sich bei 300° in α-Picolinjodhydrat umwandelt. Picolin gibt, wie erwähnt, mit Paraldehyd auf hohe Temperatur erhitzt α-Allylpyridin und dieses durch Reduktion inaktives Coniin.

Die Trennung der rechtsdrehenden Modifikation von der linksdrehenden gelingt durch Ueberführung der Base in das rechtsweinsaure Salz.

Aus der Lösung des rechtsweinsauren inaktiven Coniins scheidet sich zuerst das d-weinsaure-d-Coniin aus, das, mit Alkalilauge zerlegt, ein mit dem natürlichen Coniin identisches Coniin gibt.

Da auch die Rechtsweinsäure aus synthetisch dargestellter Traubensäure gewonnen werden kann, so ist diese Synthese des Coniins eine vollständige.

$$CS_2 \rightarrow CCl_4 \rightarrow \begin{array}{c} CCl_2 \\ \| \\ CCl_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CCl_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CO_2H \\ | \\ CH_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3 \end{array} \rightarrow$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 439.

$CH_3-CHOH-CH_3 \rightarrow CH_3-CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3-CHCl-CH_2Cl \rightarrow CH_2Cl-CHCl-CH_2Cl \rightarrow CH_2.OH-CH.OH-CH_2.OH \rightarrow CH_2Br-CH{=}CH_2$

$\rightarrow CH_2Br-CH_2-CH_2Br \rightarrow CH_2.CN-CH_2-CH_2.CN \rightarrow CH_2.CH_2NH_2-CH_2-CH_2.CH_2.NH_2 \rightarrow$ Piperidin (CH_2, H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, NH) → Pyridin (CH, HC, CH, HC, CH, N)

→ Pyridin-N(J)(CH_3) → α-Methylpyridin ($C-CH_3$) →

Pyridinjodmethylat

α-Methylpyridin

$C-CH{=}CH.CH_3$ (am Pyridinring)

$CH.CH_2.CH_2.CH_3$ (am Piperidinring, NH)

α-Allylpyridin

α-n-Propylpiperidin = [d + l] Coniin.

II. Einige Jahre nach der Coniinsynthese von **Ladenburg** gab **Engler** eine zweite Coniinsynthese an, die er gelegentlich seiner Untersuchungen über die Pyridylketone auffand.

Durch Destillation von picolinsaurem Calcium mit propionsaurem Calcium gewann er das *α-Aethylpyridylketon* [1]):

$$(C_5H_4NCOO)_2Ca + (C_2H_5COO)_2Ca = 2\,C_5H_4N.CO.C_2H_5 + 2\,CaCO_3$$

und gelangte durch Reduktion desselben zum

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 2530. Diese Verbindung hat insofern in der Geschichte der Alkaloidforschung eine Rolle gespielt, als sie anfangs für identisch

$$\begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C\diagup\quad\diagdown CH_2 \\ H_2C\diagdown\quad\diagup CH{-}CH(OH){-}C_2H_5 \\ NH \end{array}$$

α-Aethylpiperylalkin.

Wird die Reduktion des Aethylpyridylketons mit Natrium und Alkohol lange genug fortgesetzt, so erstreckt sich dieselbe auch auf die Hydroxylgruppe des als Zwischenprodukt entstehenden α-Aethylpiperylalkins, so dass diese abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Es wird somit α-Propylpiperidin, das ist inaktives Coniin, gebildet.

Piperin.

$$\begin{array}{l} \quad CH_2 \\ H_2C\diagup\quad\diagdown CH_2 \\ H_2C\diagdown\quad\diagup CH_2 \qquad\qquad\qquad CH \\ \quad N \qquad\qquad\qquad\qquad HC\diagup\quad\diagdown CO\diagdown \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH_2 \\ \quad CO.CH{:}CH.CH{:}CH{-}C\diagdown\quad\diagup CO\diagup \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH \end{array}$$

Die Früchte und Samen verschiedener Pfefferarten enthalten, neben einem Terpen, eine ziemlich bedeutende Menge (7 bis 9 %) Piperin (monokline Säulen vom Schmp. 128 bis 129 °), welches von Oersted 1819 entdeckt wurde.

Regnault stellte die Zusammensetzung des Alkaloids entsprechend der Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ fest.

---

gehalten wurde mit einem Alkaloid, welches sich neben dem Coniin in sehr geringer Menge im Schierling findet. Dieses Alkaloid war von Ladenburg und Adam untersucht (Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 1671) und mit dem Namen *Pseudoconhydrin* belegt worden, da es in seiner quantitativen Zusammensetzung, die durch die Formel $C_8H_{17}NO$ ausgedrückt wird, mit dem ebenfalls im Schierling vorkommenden Conhydrin übereinstimmt. Indessen später (Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1775) fand Engler, dass seine synthetisch gewonnene Base einen bemerkenswerten Unterschied vom Pseudoconhydrin zeigte.

Spaltung des Piperins durch Alkali.

Die erste interessante Beobachtung über die Konstitution des Piperins stammt aus dem Jahre 1848. Damals bemerkte Wertheim, dass es bei der Destillation mit Natronkalk in eine sauerstofffreie Base und einen stickstofffreien Körper gespalten wird, dessen säureartige Natur er aber noch nicht erkannte.

Später vervollkommneten Babo[1]) und Keller[2]) die Beobachtung Wertheims und spalteten das Alkaloid einfacher durch Kochen mit alkoholischem Kali in *Piperidin* und *Piperinsäure*.

$$\underset{\text{Piperin}}{C_{17}H_{19}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{11}N} + \underset{\text{Piperinsäure.}}{C_{12}H_{10}O_4}$$

Danach ist das Piperin als eine amidartige Verbindung von Piperidin und Piperinsäure aufzufassen. Diese Auffassung fand ihre Bestätigung in der partiellen Synthese des Piperins, welche Rügheimer im Jahre 1882 durch Erhitzen des Piperidins in Benzollösung mit Piperinsäurechlorid ausführte[3]).

$$\underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{10}NH} + \underset{\text{Piperinsäurechlorid}}{ClOC.C_{11}H_6O_2} = \underset{\text{Piperin.}}{C_5H_{10}N.OC.C_{11}H_9O_2} + HCl$$

Die Konstitution und Synthese des Piperidins ist bekannt (s. p. 18); es bleibt also nur die Konstitution und Synthese der Piperinsäure zu erläutern.

Konstitution der Piperinsäure.

Die Konstitution der Piperinsäure ist durch Fittig aufgeklärt worden. Er stellte auf Grund der Oxydations- und Hydrierungsprodukte eine Strukturformel für dieselbe auf, die auch durch die Synthese ihre Bestätigung gefunden hat.

Fittig erhielt durch Oxydation der Piperinsäure mit Kaliumpermanganat einen Aldehyd, *Piperonal*, und durch weitergehende Oxydation die diesem entsprechende Säure, *Piperonylsäure*.

Die Piperonylsäure ist eine einbasische Säure; Salzsäure bei 170°, oder Wasser bei 210° zersetzen sie in *Protocatechusäure* und Kohle nach folgender Gleichung:

---

1) Ann. d. Chem. **54**, 255.
2) Journ. prakt. Chem. **72**, 53.
3) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1390. Ann. d. Chem. **159**, 142.

$$\underset{\text{Piperonylsäure}}{C_8H_6O_4} = \underset{\text{Protocatechusäure.}}{C_7H_6O_4} + C$$

Synthetisch ist die Piperonylsäure von Fittig und Remsen, gewissermassen durch die Umkehrung dieser Reaktion, durch Erhitzen von Protocatechusäure mit Methylenjodid und Alkali dargestellt worden.

Da auch das Piperonal durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid den Aldehyd der Protocatechusäure liefert, so erklärte Fittig die Piperonylsäure für den Methylenäther der Protocatechusäure und das Piperonal für den Methylenäther des Protocatechualdehyds:

$$\underset{\text{Protocatechusäure}}{C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\COOH\end{cases}} \quad \underset{\text{Piperonylsäure}}{C_6H_3\begin{cases}O\\O\end{cases}\!\!>CH_2 \\ \quad COOH} \quad \underset{\text{Protocatechualdehyd}}{C_6H_3\begin{cases}OH\\OH\\C\langle{}^{H}_{O}\end{cases}} \quad \underset{\text{Piperonal.}}{C_6H_3\begin{cases}O>CH_2\\O\\C\langle{}^{H}_{O}\end{cases}}$$

Nachdem dann noch der Nachweis geführt worden war, dass die Substituenten der Protocatechusäure die Stellung 1, 3, 4 einnehmen, war die Konstitution des Piperonals und der Piperonylsäure vollständig aufgeklärt.

Da sich die Piperinsäure von der Piperonylsäure durch ein Plus einer C_4H_4-Gruppe unterscheidet, so muss diese Gruppe noch in die Formel der Piperonylsäure eingefügt werden, und dies kann nur zwischen der Carboxylgruppe und dem Benzolring geschehen. Befände sie sich an irgend einer anderen Stelle, so würde sie bei der Oxydation ein zweites Carboxyl bilden müssen. Die Piperinsäure ist demnach

$$C_6H_3\begin{cases}O\\O\end{cases}\!\!>CH_2 \quad (4),(3) \\ \quad C_4H_4.COOH \quad (1)$$

An der Konstitutionsaufklärung der C_4H_4-Gruppe haben besonders Fittig und Weinstein später auch Regel[1]) gearbeitet.

Aus dem Additionsvermögen der Piperinsäure für Brom ergibt sich, dass dieselbe zwei doppelte Bindungen besitzt.

Durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen aus der Piperinsäure, unter Addition von zwei Atomen Wasserstoff, zwei isomere Säuren von der Formel $C_{12}H_{12}O_4$, die *α-Hydropiperinsäure* und die *β-Hydropiperinsäure*. Die β-Verbindung ist auch fähig durch weitere Wasserstoffaddition in eine gesättigte Säure von der Formel $C_{12}H_{14}O_4$, die *Piperhydronsäure*, überzugehen.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 414.

Nun hat Regel für die β-Hydropiperinsäure durch das Studium ihrer Oxydationsprodukte folgende Konstitution aufgefunden:

$$C_6H_3\begin{cases}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\!>CH_2\\ CH_2.CH_2.CH{=}CH.COOH\end{cases}$$

Die Konstitution der α-Hydropiperinsäure ist wahrscheinlich dann:

$$C_6H_3\begin{cases}\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\!>CH_2\\ CH{=}CH.CH_2.CH_2.COOH\end{cases}$$

Auf Grund dieser Reaktionen erklärte Fittig[1]) die Piperinsäure für eine αβ-γδ ungesättigte Säure, so dass ihr die Formel zukommt:

```
                    CH
                  //  \
         /O—C          CH
   CH2<      |          ||
         \O—C          C.CH:CH.CH:CH.COOH
                  \\  /
                    CH
```

Piperinsäure.

Daraus folgt für das Piperin selbst die eingangs angeführte Konstitutionsformel.

Synthese des Piperins.

Wie erwähnt, lässt sich das Piperin aus seinen Spaltungsprodukten Piperidin und Piperinsäure wieder aufbauen (s. p. 20).

Das Piperidin ist bekanntlich schon vor längerer Zeit von Ladenburg synthetisch dargestellt worden.

Auch die Synthese der Piperinsäure hat Ladenburg in Gemeinschaft mit Scholtz ausgeführt, so dass nunmehr die Synthese des Piperins eine vollständige genannt werden kann.

Synthese der Piperinsäure[2]).

Ladenburg und Scholtz gingen dabei vom Piperonal aus, dessen Synthese aus Protocatechualdehyd, welcher ebenfalls synthetisch zu erhalten ist[3]), und Methylenjodid Wegscheider[4]) ausgeführt hat.

[1]) Ann. d. Chem. **172**, 134.

[2]) Ladenburg und Scholtz, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2958.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 2015.

[4]) Wien. Monatsh. **14**, 382.

Das Piperonal kondensiert mit Acetaldehyd beim Erwärmen in sehr verdünnter Natronlauge unter Bildung von *Piperonylacroleïn*.

Dieser Aldehyd geht durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid und essigsaurem Natron eine Kondensation mit Essigsäure ein unter Bildung von Piperinsäure.

```
             C                                     C
           /   \\        CH3-CHO                 /   \\                      CH3-COOH
    /O—C//       \\C     ------->        /O—C//       \\C                   -------->
CH2<     |         |                 CH2<     |         |
    \O—C||         |C—CHO                \O—C||         |C—CH=CH—CHO
           \\    //                               \\    //
             C                                     C
         Piperonal                          Piperonylacroleïn

                         C
                       /   \
               /O—C/         \C
           CH2<    |          |
               \O—C\         /C—CH=CH—CH=CH.COOH
                       \   /
                         C
                   Piperinsäure.
```

Nikotin.

α-Pyridyl-β-Tetrahydro-N-Methylpyrrol (?)

```
                              CH3
            CH                N
          //   \            /   \
      HC//       \\C———————CH/     \CH2
        |         ||        |       |
      HC\\        |CH     CH2———————CH2
          \\   /
             N
```

Vorkommen, Eigenschaften, Geschichte.

Das Nikotin findet sich, an Aepfelsäure und Citronensäure gebunden, in den Tabaksblättern (Nicotiana Tabacum), je nach der Art in einer Menge von 0,6 bis 8 %. Im allgemeinen ist der Nikotingehalt der besseren Tabake geringer als der in den schlechteren Sorten.

Es ist eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedep. 247°, spez. Gew. 1,011 (15°) und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links[1]). Es löst

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, Ref. 193.

sich leicht in Wasser, riecht unangenehm, schmeckt brennend und ist ein heftiges Gift.

Das Nikotin wurde 1828 von Posselt und Reimann entdeckt [1]). Die gegenwärtig angenommene Formel $C_{10}H_{14}N_2$ wurde von Melsens [2]) aufgestellt. Mit seiner Untersuchung haben sich verschiedene Forscher beschäftigt und wir wollen vorerst hervorheben, dass seine Umwandlungsreaktionen seit 1891 von Blau und besonders von Pinner studiert wurden. Die von dem letzteren aufgestellte Konstitutionsformel steht mit dem Verhalten des Nikotins im Einklang und hat 1895 durch Versuche von Amé Pictet und Crépieux, die wahrscheinlich zu einer Synthese des Nikotins führen werden, eine neue Stütze empfangen.

Abbau des Nikotins durch Oxydation.

Salpetersäure, Chromsäure oder Kaliumpermanganat oxydieren das Nikotin zu *Nikotinsäure* oder β-Pyridincarbonsäure [3]).

CH
HC C.CO_2H
HC CH
N

Nikotinsäure = β-Pyridincarbonsäure.

Das Nikotin ist also eine β-Verbindung des Pyridins.

Durch Ferricyankalium oder besser durch Silberoxyd wird das Nikotin zu *Nikotyrin* [4]) oxydiert, welches höchst wahrscheinlich α-, β-Pyridylmethylpyrrol darstellt [5]).

CH_3
CH N
HC C——C CH
HC CH CH——CH
N

Nikotyrin.

[1]) Magaz. für Pharmazie **24**, 138.

[2]) Ann. chim. phys. **9**, 465; Ann. d. Chem. **49**, 353.

[3]) Ann. d. Chem. **196**, 130.

[4]) Das Nikotyrin ist von Cahours und Etard entdeckt und von ihnen Isodipyridin genannt worden.

[5]) Vergl. Blau, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2535.

Wasserstoffsuperoxyd führt das Nikotin in *Oxynikotin* $C_{10}H_{14}N_2O$ über [1]). Dieses ist zwar nicht das ursprüngliche Oxydationsprodukt des Nikotins, sondern die durch Polymerisation aus demselben entstehende Substanz.

Die Konstitution des Oxynikotins ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Nachdem aber Wolffenstein gezeigt hat, dass bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Piperidin Amidovaleraldehyd entsteht, liegt es nahe, auch beim Nikotin die Reaktion ähnlich verlaufend anzunehmen. So kommt man zu dem Schluss, dass bei der Oxydation des Nikotins mittels Wasserstoffsuperoxyd eine Aufspaltung des Moleküls zu Aldehyd eintritt, und dass dieser Aldehyd sich polymerisiert.

CH_3
CH N
HC C—CH CH_2 $\xrightarrow{H_2O_2}$
HC CH H_2C CH_2
N

CH_3
CH NH
HC C—HC CHO $\xrightarrow{\text{Polymerisation}}$ Oxynikotin
HC CH H_2C CH_2
N

Einwirkung von Brom auf Nikotin-Abbau der Bromverbindungen.

Bei der Einwirkung von Brom auf Nikotin [2]) entstehen zwei Bromderivate:

$C_{10}H_{10}Br_2N_2O$, genannt *Dibromcotinin* [3])
$C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ „ *Dibromticonin.*

---

[1]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 61; **25**, 1428; **28**, 456.

[2]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 292.

[3]) Die Bezeichnungen Ticonin und Cotinin sind, wie leicht zu erkennen ist, durch Umstellung der Silben des Wortes Nikotin gebildet, aber allerdings nicht gerade glücklich gewählt.

Für die Aufklärung der Konstitution des Nikotinmoleküls ist die Zersetzung der beiden gebromten Verbindungen durch Basen entscheidend geworden.

Hiebei entstehen aus dem Dibromcotinin $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$:

1. Methylamin, 2. Oxalsäure, 3. die Verbindung C_7H_7NO, wahrscheinlich β-Methylpyridylketon.

Aus dem Dibromticonin $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ entstehen:

1. Methylamin, 2. Malonsäure, 3. Nikotinsäure.

Aus diesen Thatsachen lässt sich die Konstitution des Nikotins in folgender Weise ableiten [1]):

I. Das Nikotin muss, wie im vorhergehenden (Verhalten bei der Oxydation) erwähnt worden ist, ein Pyridinderivat sein; II. das zweite Stickstoffatom im Nikotin muss mit Methyl verbunden sein; daraus folgte die Unhaltbarkeit der Annahme, dass das Nikotin von einem Dipyridin sich herleite.

Da III. in dem einen Falle neben Methylamin Oxalsäure $C_2H_2O_4$ und die Verbindung C_7H_7NO entstehen, im anderen dagegen neben Methylamin Malonsäure $C_3H_4O_4$ und die Nikotinsäure $C_6H_5NO_2$, so folgt, dass die drei Bruchstücke

C
C C.C.C, —C.C—, —N.CH_3,
C C
N

welche aus $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ sich bilden, so zusammengehören, dass der Kohlenstoff der Oxalsäure am letzten Kohlenstoff des C_7H_7NO sich befinden muss, denn sonst wäre es nicht möglich, dass aus $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ Nikotinsäure und Malonsäure sich bilden, also die Bruchstücke:

C
C C.C—, —C.C.C—, —N.CH_3.
C C
N

Folglich haben wir im Nikotin die zusammenhängende Gruppe:

C.C.C
C neben N.CH_3
C

[1]) Vergl. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 293 ff.

Berücksichtigt man nun ferner noch, dass das Nikotin eine bitertiäre Base ist [1], so ergibt sich, dass dasselbe ein Kondensationsprodukt von Pyridin mit Methylpyrrolidin darstellt, dem die Konstitutionsformel

CH
H
HC C—C CH_2
HC CH CH_2
N N C
CH_3 H_2

zukommt [2].

Auch die Konstitution des Dibromcotinins, $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ und des Dibromticonins $C_{10}H_8Br_2N_2O_2$ hat Pinner mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit abgeleitet [3].

Da das Dibromcotinin $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$ durch Basen sehr leicht Methylamin abspaltet, das Cotinin $C_{10}H_{12}N_{20}O$ selbst aber nicht, muss angenommen werden, dass beim Dibromcotinin das N.CH_3 mit zwei Kohlenstoffen wie bei den Säureimiden verbunden ist, während das Cotinin selbst es nicht ist. Dem genügt die Formel:

Br H_2
—C C
CHBr
N N CO
CH_3

Dibromcotinin.

Bei der Zersetzung durch Basen werden die beiden Bromatome durch

---

[1]) S. p. 30 ff.

[2]) Die von A. Estard aufgestellte Konstitutionsformel für Nikotin (s. z. B. Compt. rend. **117**, 170)

CH CH.CH_2.CH_3
C
HC CH_2
HC CH_2
C
N NH

hat sich als ganz unmöglich erwiesen und braucht deshalb nicht weiter diskutiert werden.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 303.

Hydroxyl ersetzt, ausserdem wird unter Aufnahme der Elemente des Wassers Methylamin abgespalten und zunächst die Verbindung

$$C_5H_4N—CO—CH_2—CH(OH)—COOH$$

gebildet. Letztere aber zerfällt bei ihrer Entstehung in

$$C_5H_4N—CO.CH_3$$

und $CHO.CO_2H$, in Methyl-β-Pyridylketon und Glyoxylsäure, welche selbstverständlich sofort in Oxalsäure und Glycolsäure übergeht.

Das Dibromticonin würde die Konstitution besitzen:

$$C_5H_4N—\overset{Br}{C}\left<\begin{matrix}CO \\ N(CH_3)—CO\end{matrix}\right>CHBr$$

Dibromticonin.

Bei der Zersetzung durch Basen würde, indem zunächst die beiden Bromatome durch Hydroxyl ausgetauscht werden, unter Addition von Wasser folgender Prozess sich abspielen:

$$C_5H_4N—\overset{OH}{C}\left<\begin{matrix}CO \\ N(CH_3)—CO\end{matrix}\right>CH.OH + 2H_2O =$$

$$C_5H_4N—COOH \quad \begin{matrix}CH{=}O \\ COOH\end{matrix}\!>CH.OH + CH_3.NH_2$$

d. h. es würde zunächst neben Nikotinsäure und Methylamin der Halbaldehyd der Malonsäure entstehen. Letzterer muss sich aber sofort zu Malonsäure umlagern.

Reduktion des Nikotins.

Für die Auffassung des Nikotins als hydriertes Pyridylmethylpyrrol spricht auch sein Verhalten bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol nach der Ladenburgschen Methode. Es wird dabei in *Hexahydronikotin* [1]) verwandelt.

```
                                CH3
          CH2                   N
        /     \               /   \
   H2C           CH ——— CH           CH2
    |            |       |           |
   H2C           CH2    CH2 ———————— CH2
        \     /
          N
          H
```

Hexahydronikotin.

Die Jodalkylate des Nikotins.

Die Einwirkung von Jodalkylen auf Nikotin wurde zuerst durch v. Planta und Kekulé [2]) 1853 und von Stahlschmidt [3]) 1854 studiert.

Beim Zusammenbringen des Nikotins mit einem Ueberschuss der betreffenden Alkyljodide hatten die genannten Forscher Körper von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2(CH_3J)_2$ resp. $C_{10}H_{14}N_2(C_2H_5J)_2$ erhalten, die sie nur sehr kurz beschrieben. Aus diesen Versuchen schien hervorzugehen, dass das Nikotin eine bitertiäre Base sei, doch war der Beweis dafür nicht absolut einwandfrei.

Neuerdings ist das Studium der Additionsprodukte des Nikotins mit den Halogenalkylen von Pictet und Genequand wieder aufgenommen worden [4]).

Durch die Darstellung zweier verschiedener Additionsprodukte des Nikotins mit einem Molekül Jodmethyl, welche beide die Eigenschaften von Jodiden quaternärer Ammoniumbasen besitzen, konnten

---

1) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 765.
2) Ann. d. Chem. **87**, 2.
3) Ebenda **90**, 222.
4) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2117.

diese Forscher den endgiltigen Nachweis erbringen, dass beide Stickstoffatome des Nikotins tertiär gebunden sind.

Man kommt, unter Zugrundelegung der Pinnerschen Konstitutionsformel des Nikotins, für die beiden isomeren Monojodmethylate zu den Formeln:

I. CH_2—CH_2, —CH CH_2, N, J CH_3 CH_3; N (Pyridinring)

Nikotinmonojodmethylat

II. CH_2—CH_2, —CH CH_2, N, CH_3; N (Pyridinring), J CH_3

Nikotinisomonojodmethylat.

Das Nikotinmonojodmethylat entsteht, wenn man in verdünnter, methylalkoholischer Lösung äquimolekulare Mengen von Nikotin und Methyljodid vermischt.

Um zum Isomonojodmethylat zu gelangen, haben Pictet und Genequand denselben Weg eingeschlagen, der Skraup und Konek von Norwall zu den Isojodalkylaten des Cinchonins und des Chinins führte[1]) (s. diese). Sie bereiteten zuerst das Monojodhydrat des Nikotins; in diesem Salze muss offenbar das Jodwasserstoffmolekül an demselben Stickstoffatom gebunden sein, welches auch bei der Bildung des Monojodmethylats in Reaktion tritt und den stärker basischen Charakter besitzt. Durch Behandlung dieses Salzes mit Jodmethyl wird darauf ein Additionsprodukt $C_{10}H_{14}N_2.HJ.CH_3J$ erhalten, in welchem folglich angenommen werden muss, dass das Molekül Methyljodid das zweite Stickstoffatom sättigt. Dieser Körper endlich lieferte, durch Zerlegung mittels Natriumcarbonat, das Nikotinisomonojodmethylat.

Die Oxydation des Isojodmethylates resp. des ihm entsprechenden Hydroxyds ergab ein Produkt[2]), welches sich als identisch erwies mit dem *Trigonellin,* dem Alkaloid, das Jahns[3]) 1885 in den Bockshornsamen entdeckte, und welches er später als identisch mit dem von Hantzsch[4]) auf synthetischem Wege dargestellten Methylbetaïn der Nikotinsäure

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1968.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2123.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2518; **20**, 2839.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 31.

—CO | N——O, $\dot{C}H_3$

Trigonellin

erkannte.

Aus der Bildung des Trigonellins ist ersichtlich, dass die Beständigkeit des Pyridinringes im Nikotin durch Anlagerung der Gruppen CH_3 und OH an den Stickstoff keineswegs vermindert wird. Bei der Oxydation des Isomethylhydroxyds sowohl, als auch bei der Oxydation des Nikotins selbst wird allein der Pyrrolidinring angegriffen und in eine Carboxylgruppe umgewandelt, während der beständigere Pyridinring intakt bleibt. Es entsteht in letzterem Falle Nikotinsäure, in ersterem Falle das Methylhydroxyd der Nikotinsäure, welches durch Abspaltung eines Moleküls Wasser in das entsprechende Betaïn, das Trigonellin, übergeht:

$.C_5H_{10}N$ (N, CH_3 OH) ⟶ .COOH (N, CH_3 OH) ⟶ .CO | N——O, $\dot{C}H_3$

Addition von Benzoylchlorid an Nikotin[1]).

Nikotin addiert Benzoylchlorid, wahrscheinlich unter Aufspaltung des Pyrrolidinringes. Aus dem Additionsprodukt entsteht mit Salzsäure Nikotin zurück, während sich mit Natriumalkoholat eine sekundäre, mit dem Nikotin isomere Base, das *Metanikotin* bildet.

Das Metanikotin unterscheidet sich vom Nikotin durch seinen höheren Siedepunkt (275 bis 278°), durch seine geringere Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen und seine geringere Löslichkeit in Aether. Zumeist aber dadurch, dass es eine sekundäre Base ist, denn es lässt sich, im Gegensatz zum Nikotin, in alkalischen Flüssigkeiten äusserst leicht in die Benzoylverbindung überführen. Dann ist sein Pikrat sehr leicht von dem des Nikotins zu unterscheiden und kann bequem zur Charakterisierung der Base benützt werden[2]).

---

[1]) Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 1376; **27**, 1053, 2861.

[2]) Genaue Angaben über die Eigenschaften des Metanikotins finden sich Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1055.

Die Entstehung des Benzoylchloridnikotins und seine Ueberführung in Metanikotin sind mit der von Pinner vorgeschlagenen Konstitutionsformel des Nikotins leicht zu erklären.

Da Nikotin schon bei wenig erhöhter Temperatur sich mit Benzoylchlorid vereinigt, da ferner der Pyrrolidinring sehr leicht aufgespalten wird, so kann man annehmen, dass durch die Vereinigung des Nikotins mit dem Benzoylchlorid eine Aufspaltung des Pyrrolidinringes eintritt und das Additionsprodukt die Konstitution besitzt:

—CHCl—CH_2
CH_2
N N—CH_2
C_7H_5O CH_3

Wird aus dieser Verbindung, wie es mit Salzsäure thatsächlich geschieht, zuerst die Benzoylgruppe abgespalten, so entsteht zunächst die Verbindung

—CHCl—CH_2
CH_2,
N H.N—CH_2
CH_3

welche sofort Salzsäure (aus dem CHCl und dem $NHCH_3$) abspaltet und in Nikotin übergeht.

Wird dagegen, wie es bei der Einwirkung von Natriumalkoholat geschieht, zuerst Salzsäure aus dem Benzoylchloridnikotin abgespalten, so entsteht die Verbindung

—CH═CH
CH_2,
N N—CH_2
C_7H_5O CH_3

welche bei der Entbenzoylierung lediglich

$$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-CH=CH-CH_2-CH_2-NHCH_3$$

Metanikotin =
Methyl-β-Pyridyl-δ-Butylenamin

liefert.

Synthese des Nikotyrins.

Die Pinnersche Annahme, dass im Nikotin neben dem Pyridin- auch ein Pyrrolring vorhanden ist, hat eine weitere Bestätigung gefunden durch die Versuche von Pictet und Crépieux [1]), die vielleicht zu einer Synthese des Nikotins führen werden.

Pictet und Crépieux stellten durch Erhitzen von β-Amidopyridin [2]) mit Schleimsäure *N-β-Pyridylpyrrol* dar.

$$C_5H_4N\cdot NH_2 \longrightarrow C_5H_4N-N(CH=CH)_2$$

Nach Analogie mit dem entsprechenden Acetyl- [3]) und Phenylpyrrol [4]) lagert sich das N-β-Pyridylpyrrol beim Erhitzen auf höhere Temperatur (Destillation durch schwachglühende Röhren) in *α-β-Pyridylpyrrol* um, aus dem mit Jodmethyl eine Verbindung entsteht, die höchst wahrscheinlich mit *Nikotyrinjodmethylat* identisch ist.

$$C_5H_4N-N(CH=CH)_2 \longrightarrow C_5H_4N-C_4H_3NH \longrightarrow$$

N-β-Pyridylpyrrol α-β-Pyridylpyrrol

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1904.

[2]) Das β-Amidopyridin wird aus Nikotinsäureamid durch Einwirkung von Kaliumhypobromit erhalten. (A. Philips, Chemiker Ztg. **18**, 642; F. Pollak, Wien. Monatsh. **16**, 45.)

[3]) Ciamician und Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 698.

[4]) Pictet und Crépieux, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1905.

HC—CH
C—C CH
N
CH_3
N
J CH_3

Nikotyrinjodmethylat.

Pictet und Crépieux waren weiter bemüht, die Rückverwandlung des Nikotyrins in Nikotin zu bewerkstelligen [1]). Da die beiden Basen untereinander in derselben Beziehung stehen wie Pyrrol und Pyrrolidin

CH—CH
C CH
N
CH_3
N

Nikotyrin

CH_2—CH_2
C CH_2
N
CH_3
N

Nikotin

hat man zu diesem Zwecke vier Wasserstoffatome in den Pyrrolkern des Nikotyrins einzuführen, ohne zu gleicher Zeit den Pyridinkern zu hydrieren.

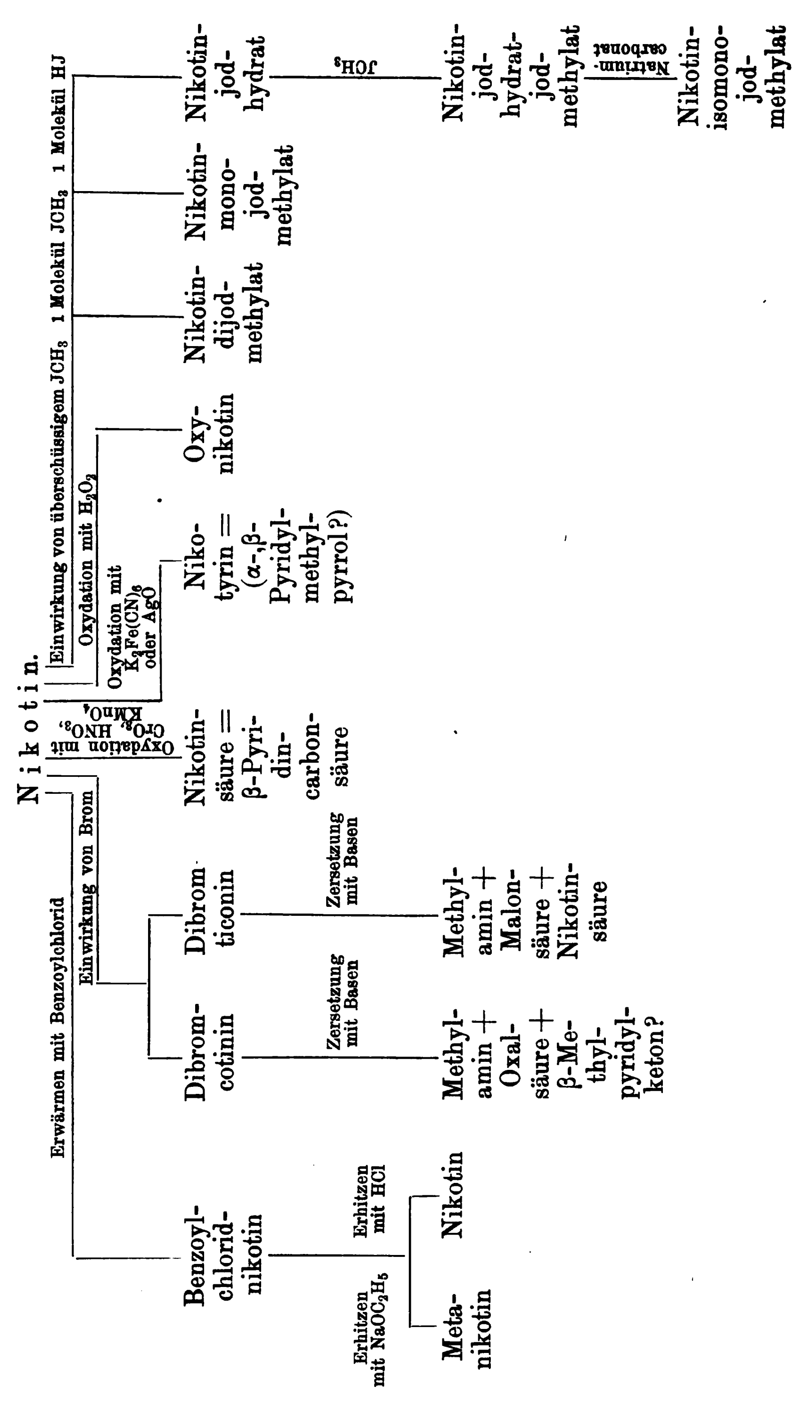
Diese Reduktion einer Hälfte des Moleküls erwies sich aber als nicht direkt ausführbar, da sich die beiden ungesättigten Ringe des Nikotyrins bei der Hydrierung durchaus ähnlich verhalten. Bei Anwendung schwacher Reduktionsmittel wird keiner angegriffen, bei energischer Hydrierung werden aber stets beide gleichzeitig reduziert.

Führt man dagegen in den Pyrrolkern Jod ein, so wird dieser dadurch der Hydrierung leichter zugänglich als der unveränderte Pyridinkern.

Man erhält durch Einwirkung von Jod und Natronlauge auf Nikotyrin ein *Monojodnikotyrin*, dem wahrscheinlich folgende Formel zukommt:

CH—CJ
C—C CH
N
CH_3
N

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2018.


Spaltungen und Umwandlungen des Nikotins.
Nikotin.
Erwärmen mit Benzoylchlorid
Einwirkung von Brom
Oxydation mit CrO_3, HNO_3, $KMnO_4$
Oxydation mit $K_3Fe(CN)_6$ oder AgO
Oxydation mit H_2O_2
Einwirkung von überschüssigem JCH_3
1 Molekül JCH_3
1 Molekül HJ
Benzoyl-chlorid-nikotin
Erhitzen mit $NaOC_2H_5$
Erhitzen mit HCl
Meta-nikotin
Nikotin
Dibrom-cotinin
Zersetzung mit Basen
Methyl-amin + Oxal-säure + β-Me-thyl-pyridyl-keton?
Dibrom-ticonin
Zersetzung mit Basen
Methyl-amin + Malon-säure + Nikotin-säure
Nikotin-säure = β-Pyri-din-carbon-säure
Niko-tyrin = (α-,β-Pyridyl-methyl-pyrrol?)
Oxy-nikotin
Nikotin-dijod-methylat
Nikotin-mono-jod-methylat
Nikotin-jod-hydrat
JCH_3
Nikotin-jod-hydrat-jod-methylat
Natrium-carbonat
Nikotin-isomono-jod-methylat

Diese Verbindung erwies sich als viel leichter reduzierbar als das Nikotyrin. Durch Reduktion derselben mit Zink und Salzsäure erhält man eine zweisäurige, bitertiäre Base, die mit Nikotin die grösste Aehnlichkeit zeigt, aber zwei Wasserstoffatome weniger enthält als dieses. Sie entspricht demnach nicht dem Pyrrolidin, sondern dem Pyrrolin und stellt ein *Dihydronikotyrin* dar, welches wahrscheinlich folgende Konstitution besitzt:

CH — CH_2
C — C CH_2
N
CH_3
N

Dihydronikotyrin.

Vielleicht gelingt es, durch weitere Reduktion dieser Base Nikotin zu erhalten.

II.

Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Vom N-Methylpyrrolidin leiten sich die verschiedenen Alkaloide der Atropin- und Cocaïngruppe ab.

Wir werden von diesen nur das Atropin und Cocaïn selbst eingehend besprechen.

Atropinalkaloide.

In manchen Solanumarten finden sich einige einander sehr ähnliche Alkaloide, von denen die beiden Isomeren:

das optisch inaktive *Atropin* und

das links drehende *Hyoscyamin*

die wichtigsten sind.

Letzteres lässt sich leicht sowohl durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt als auch durch Behandeln mit Alkalien oder Alkalicarbonaten in ersteres überführen. Beide Basen sind also wahrscheinlich nur physikalisch-isomer.

In kleinen Mengen ins Auge gebracht, bewirken sie Pupillenerweiterung und finden daher in der Augenheilkunde als Mydriatica Verwendung.

Beide Basen finden sich im Bilsenkraut, im Stechapfel und der Tollkirsche neben weniger genau untersuchten Alkaloiden: *Belladonin, Hyoscin, Scopolamin, Apoatropin.*

Zwar ist noch nicht die Zusammensetzung bezw. Struktur von allen Atropinalkaloiden bekannt; doch kann als sicher festgestellte Thatsache angenommen werden [1]), dass in den verschiedenen Solanaceen aus den Gattungen Atropa, Hyoscyamus, Datura, Mandragora, Solanum, Anisodus mindestens zwei Alkaloide enthalten sind, von denen das

[1]) A. Pinner, Zentralbl. für praktische Augenheilkunde, 20, 1—9.

eine $C_{17}H_{23}NO_3$, das andere $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt ist, so dass das zweite als Oxydationsprodukt des ersten betrachtet werden kann.

Das erstere, das Hyoscyamin, verwandelt sich, wie erwähnt, durch Einwirkung von Alkalien leicht in das isomere Atropin. Letzteres scheint in geringer Menge auch in einzelnen der genannten Pflanzen direkt vorzukommen, jedoch ist es ebenso leicht möglich, dass in der lebenden Pflanze stets nur Hyoscyamin enthalten ist, und das Atropin nachträglich in den abgestorbenen Pflanzenteilen sich bildet.

Die zweite Base ist das Hyoscin, welches durch Alkalien anscheinend eine ähnliche Umwandlung erleidet, wie das Hyoscyamin und dabei in inaktives Scopolamin übergeht.

Atropin.

$$\begin{array}{lllllll}
CH_2 & \text{———} & CH & \text{———} & CH_2 & & \\
| & & | & & | & & \\
| & & N.CH_3 & & CH-O-CO-CH-C_6H_5 & & \\
| & & | & & | & \quad | & \\
CH_2 & \text{———} & CH & \text{———} & CH_2 & \quad CH_2.OH &
\end{array}$$

Das Atropin, zuerst von Apotheker Mein in völlig reinem, krystallisirtem Zustand dargestellt (prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 115,5°), wurde bald darauf von Liebig näher untersucht, welcher die Zusammensetzung desselben richtig durch die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ ausdrückte.

Durch Salpetersäure wird ihm ein Molekül Wasser entzogen und *Apoatropin* $C_{17}H_{21}NO_2$ gebildet[1]).

1863 teilte K. Kraut mit, dass sich Atropin beim Kochen mit Barytwasser in *Tropin* und *Atropasäure* zersetze.

Ein Jahr später ermittelte Lossen, dass hiebei jedoch nicht zuerst Atropasäure $C_9H_8O_2$, sondern Tropasäure $C_9H_{10}O_3$ entstehe, und dass erstere sich dann erst aus letzterer unter Abspaltung von einem Molekül Wasser bilde. Mithin ist die Zerlegung des Atropins nichts anderes als die Verseifung eines Esters in Säure und Alkohol (basischen Alkohol), verläuft also nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure.}}{C_9H_{10}O_3}$$

Die der Gleichung entgegengesetzte Reaktion führte Ladenburg 1879 zur partiellen Synthese des Atropins; er konnte durch

---

[1]) Pesci, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 530, 1198; **16**, 243.

Behandeln des tropasauren Tropins mit Salzsäure das Atropin regenerieren.

Das Atropin stellt also den Tropasäureester des Tropins dar.

Die Frage nach der Konstitution des Atropins gliedert sich somit in zwei Abschnitte: In die Besprechung der Tropasäure und in diejenige des Tropins.

Die Tropasäure,

α-Phenylhydracrylsäure.

Kraut, der die Tropasäure zuerst erhalten hat, untersuchte die Produkte, welche bei der Oxydation derselben entstehen und erhielt Benzoësäure und Kohlensäure, während sie, mit schmelzendem Aetzkali behandelt, *Phenylessigsäure* und *Ameisensäure* liefert. Auf Grund dieser Beobachtungen gab er der Tropasäure eine Formel, nach der sie als substituierte Hydracrylsäure aufzufassen ist:

$$C_6H_5-CH\left\langle\begin{matrix}CH_2OH\\COOH\end{matrix}\right.$$

Sie enthält nach derselben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist auch in einer inaktiven, spaltbaren Modifikation und in zwei optisch aktiven Modifikationen bekannt.

Unter der Einwirkung wasserentziehender Mittel verliert sie leicht ein Molekül Wasser und verwandelt sich, je nach dem angewandten Agens, in *Tropid,* in *Atropasäure* oder in *Isatropasäure.* Beim Erhitzen der Säure für sich auf 160°, oder mit Salzsäure auf 180° bildet sich *Tropid,* wahrscheinlich ein Anhydrid von folgender Formel:

$$C_6H_5-CH\left\langle\begin{matrix}CH_2\\CO\end{matrix}\right\rangle O$$

Tropid.

Beim Kochen mit Barytwasser auf 130° bildet sich *Atropasäure:*

$$C_6H_5-C\left\langle\begin{matrix}\!\!/\!\!/CH_2\\ \diagdown COOH\end{matrix}\right.$$

Atropasäure.

Endlich liefert Salzsäure beim Erhitzen auf 140° die *Isatropasäure,* wahrscheinlich ein Polymeres der Atropasäure von der empirischen Formel $C_{18}H_{16}O_4$ [1]).

---

[1]) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 984; Ann. d. Chem. **217**, 74.

Die von Ladenburg und Rügheimer ausgeführte Synthese der Tropasäure[1]), welche die vorstehend angegebene Konstitution vollkommen bestätigte, ist aus nachstehender Formelreihe ersichtlich.

$$C_6H_5{-}CO{-}CH_3 \xrightarrow{PCl_5} C_6H_5{-}CCl_2{-}CH_3 \xrightarrow[\text{Lösung}]{\text{KCN in alkohol.}} C_6H_5{-}C\begin{cases}CH_3\\(OC_2H_5)\\CN\end{cases}$$

Acetophenon — Acetophenonchlorid — Nitril der Atrolaktinäthyläthersäure

$$\xrightarrow{\text{Verseifung}} C_6H_5{-}C\begin{cases}CH_3\\(OC_2H_5)\\COOH\end{cases} \xrightarrow{HCl} C_6H_5{-}C\begin{cases}{=}CH_2\\COOH\end{cases}$$

Atrolaktinathyläthersäure — Atropasäure

$$\xrightarrow{HOCl} C_6H_5{-}C\begin{cases}CH_2OH\\Cl\\COOH\end{cases} \xrightarrow{\text{Reduktion}} C_6H_5{-}CH{<}\begin{matrix}CH_2OH\\COOH\end{matrix}$$

Chlortropasäure — Tropasäure.

Das Tropin.

$$\begin{array}{lll}CH_2 & \text{———} CH \text{———} & CH_2\\ | & \quad | & |\\ | & \quad N.CH_3 & CH.OH\\ | & \quad | & |\\ CH_2 & \text{———} CH \text{———} & CH_2\end{array}$$

Das Tropin krystallisiert in Tafeln, die in Wasser leicht löslich sind, bei 62° schmelzen und bei 229° unzersetzt destillieren.

Es wurde zuerst von Kraut[2]) erhalten; von Ladenburg[3]), Merling[4]) und neuerdings von Willstätter[5]) wurde es eingehend studiert.

Das Tropin ist eine tertiäre Base.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 376 u. 2041. Kraut, J. **1868**, 565. Merling, Ann. d. Chem. **209**, 1.

[2]) Ann. d. Chem. **128**, 280.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 942; **13**, 252, 608; **14**, 227, 1876, 2127, 2404; **15**, 1028, 1140; **16**, 1408; **17**, 152; **20**, 1647; Ann. d. Chem. **217**, 74; **279**, 344; Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1060; **29**, 421.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 1829; **15**, 288; **16**, 1238; **17**, 381; **24**, 3108; Ann. d. Chem. **216**, 329.

[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; **30**, 731, 2679; **31**, 1202, 1534, 1819, 1587, 1672, 2498.

Bei der Destillation mit Kalk, Baryt oder Natronkalk bildet das Tropin Wasserstoff, Methylamin, wenig Trimethylamin und Kohlenwasserstoffe. Unter den letzteren finden sich Valerylen C_5H_8, Verbindungen von der Formel $(C_5H_6)_x$ und *Tropiliden* C_7H_8. Der Hauptverlauf dieser Reaktion lässt sich etwa durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = CH_3NH_2 + \underset{\text{Tropiliden.}}{C_7H_8} + H_2O$$

Nachweis des Alkoholhydroxyls im Tropin.

Mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor auf 140° erhitzt, liefert das Tropin eine jodierte Verbindung $C_8H_{15}NJ_2$, von Ladenburg *Tropinjodür* genannt; bei höherer Temperatur (150°) entsteht daraus eine sauerstofffreie Base $C_8H_{13}N$, das *Tropidin.*

$$C_8H_{15}NO + 2HJ = C_8H_{13}NJ_2 + H_2O$$
$$C_8H_{15}NJ_2 = \underset{\text{Tropidin.}}{C_8H_{13}N} + 2HJ$$

Das Tropidin bildet sich auch durch einfache Wasserentziehung aus dem Tropin, durch Erhitzen desselben mit Salzsäure auf 180°, mit Kali oder verdünnter Schwefelsäure:

$$C_8H_{15}NO = C_8H_{13}N + H_2O.$$

Diese Reaktionen zeigen, dass der Sauerstoff des Tropins darin in der Form eines Hydroxyls enthalten ist.

Da das Tropin eine tertiäre Base ist, also keinen mit dem Stickstoff verbundenen Wasserstoff enthält, muss es der Wasserstoff dieses Hydroxyls sein, der im Atropin durch ein Säureradikal ersetzt ist.

Bromwasserstoff verwandelt das Tropidin in Tropin zurück[1]: Diese Umwandlung des Tropidins in Tropin ist deshalb von grosser Bedeutung, weil es Einhorn[2] gelungen ist, das Anhydroecgonin, ein direktes Cocaïnderivat, durch Apspaltung eines Moleküls Kohlensäure in Tropidin umzuwandeln, und so demnach das Cocaïn in Atropin übergeführt werden kann (s. p. 61).

[1] Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1780, 2225.
[2] Ladenburg, Ber. d. d. chem Ges. **23**, 1338.

Nachweis des Pyridinringes im Tropin durch Reaktionen des Tropidins.

1. Einwirkung von Brom auf Tropidin[1].

Das nähere Studium der Bromeinwirkung auf Tropidin veranlasste Ladenburg, diese Base und folglich auch das Tropin und das Atropin als Pyridinderivate anzusehen.

Das bromwasserstoffsaure Tropidin, mit Brom auf 170 bis 180° erhitzt, bildet Bromwasserstoffsäure, Aethylenbromid und eine Verbindung $C_6H_5Br_2N$, welche Ladenburg *Methyldibrompyridin* nennt.

$$C_8H_{13}N . HBr + 8Br = C_2H_4Br_2 + 5HBr + C_6H_5Br_2N.$$

Wendet man einen Ueberschuss von Brom an, so erhält man statt dieses letzteren Produktes das *Dibrompyridin* von Hofmann.

Diese Thatsachen zeigen, dass das Tropidin als ein hydriertes Pyridin aufzufassen ist.

Noch andere Gründe sprechen für diese Auffassung.

2. Abbau des Tropidins zum α-Aethylpyridin[2].

Reduziert man Tropidin mit Zink und Salzsäure, so geht es in *Hydrotropidin* $C_8H_{15}N$ über, eine gesättigte Verbindung, deren Chlorhydrat im Salzsäurestrom unter Abspaltung von Chlormethyl *Nordihydrotropidin* $C_7H_{13}N$ bildet. Destilliert man Nordihydrotropidin über Zinkstaub, so entsteht *α-Aethylpyridin*[3], das bei der Oxydation *Picolinsäure* liefert[4].

Verhalten des Tropidins bei der erschöpfenden Methylierung und Umwandlung desselben in Benzylbromid.

Tropidin ist eine tertiäre Base. Es vereinigt sich mit einem Molekül Jodmethyl zu Tropidinmethylammoniumjodid, das durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd in Tropidinmethylammoniumhydroxyd übergeführt wird.

---

1) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 144.

2) Ladenburg, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 1647.

3) Die nämliche Pyridinbase erhielt C. Stöhr beim Destillieren von Ecgonin mit Kali und Zinkstaub (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1126).

4) Im Anschluss an diese Reaktionen wäre noch zu erwähnen die Oxydation von Tetrabromtropinon zu Tribrompyridin durch Salpetersäure (Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2228).

Beim Kochen ihrer wässerigen Lösung spaltet diese Verbindung Wasser ab, wobei eine Base von der Zusammensetzung eines Methyltropidins $\begin{matrix} C_8H_{12} \\ CH_3 \end{matrix} > N$ entsteht, die zum Unterschiede von einer ihr isomeren Verbindung, dem β-*Methyltropidin*, α-*Methyltropidin* genannt wurde. Dasselbe hat auch für synthetische Versuche Bedeutung erlangt (s. p. 57).

α-Methyltropidin kann durch nochmalige Behandlung mit Jodmethyl und Zerlegung des entstandenen Jodmethylates in *Tropiliden* C_7H_8 übergeführt werden.

Bei der erschöpfenden Methylierung des Tropins findet eine ähnliche Zersetzung statt.

Tropiliden addiert zwei Bromatome; sein Dibromid zerfällt beim Erhitzen auf 100° in Bromwasserstoff und Benzylbromid. Merling leitete aus diesem Verhalten die Bedingung ab, dass im Tropidin die Atomgruppe

$$\begin{matrix} & / CH_2R \\ -CH & \\ C & > N \end{matrix}$$

enthalten sein müsse [1]).

Beim Erhitzen mit Kali gibt das Tropidinjodmethylat *Tropilen* nach der Gleichung

$$C_8H_{13}N \,.\, CH_3J + KOH = NH(CH_3)_2 + C_7H_{10}O + KJ.$$

Abbau des Tropins durch Oxydation.

Durch Oxydation mit Chromsäure liefert der sekundäre Alkohol Tropin, das Keton *Tropinon* $C_8H_{13}NO$.

Das Tropinon gibt bei der Reduktion nicht wieder Tropin, sondern ein Isomeres desselben, ψ-*Tropin* genannt, welches auch aus einem Nebenalkaloid des Cocaïns (s. dieses) durch Spaltung entsteht [2]).

Durch weitere Oxydation mit Chromsäure gibt das Tropinon *Tropinsäure* $C_8H_{13}NO_4 = C_6H_{11}N(COOH)_2$, deren weitere Spaltung noch in nachfolgendem erörtert werden wird.

Die Tropinsäure entsteht auch aus dem Tropidin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat.

Die bis jetzt besprochenen Reaktionen des Tropins haben für die Konstitutionsfrage desselben folgende wichtige Resultate ergeben:

1. Das Tropin ist ein hydrierter Pyridinabkömmling,

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 1636, 2228.

der noch zwei ausserhalb des Pyridinringes stehende Kohlenstoffatome enthält.

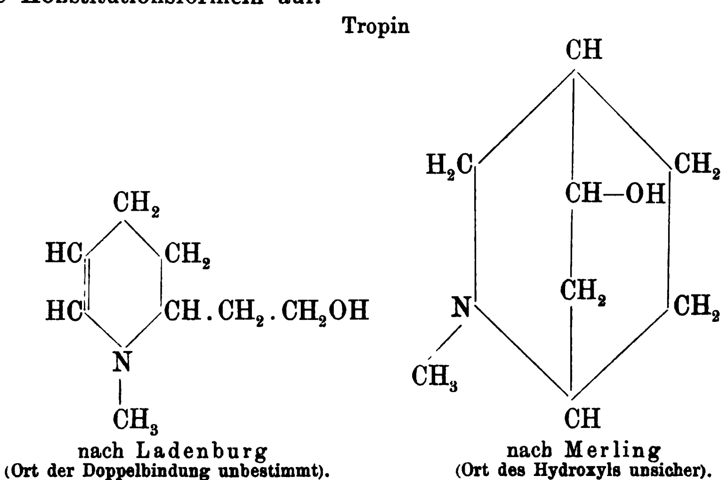
2. Es enthält eine Hydroxylgruppe und eine mit dem Stickstoff verbundene Methylgruppe und ist ein sekundärer Alkohol.

3. Aus der von Ladenburg bewirkten Ueberführung des Norhydrotropidins in α-Aethylpyridin folgt, dass das mit dem α-Kohlenstoffatom des hydrierten Pyridinringes verbundene Kohlenstoffatom ein dem hydrierten Pyridinringe nicht angehörendes Kohlenstoffatom bindet im Sinne des Symbols

```
     CH₂—C
    /
 —CH
    \
     N . CH₃
    /
   C
```

4. Die Bildung und die Zusammensetzung der zweibasischen Tropinsäure bei der Oxydation von Tropin mit Chromsäure lässt schliessen, dass auch das zweite Kohlenstoffatom der Seitenkette an ein Kohlenstoffatom des hydrierten Pyridinringes gebunden ist.

Auf Grund dieser Ergebnisse stellten nun Ladenburg[1]) im Jahre 1882 und Merling[2]) im Jahre 1892 folgende grundverschiedene Konstitutionsformeln auf.



nach Ladenburg (Ort der Doppelbindung unbestimmt). nach Merling (Ort des Hydroxyls unsicher).

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1031; **20**, 1647.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3108.

Nach Ladenburg wäre also das Tropin eine ungesättigte Verbindung, ein teilweise reduziertes Pyridinderivat mit offener Seitenkette.

Das Prinzip der grundlegenden Auffassung, welche Merling entwickelte, besteht darin, dass Tropin keine ungesättigte Verbindung mit offener Seitenkette ist, sondern dass es ein gesättigtes Doppelringsystem enthält, eine Kombination eines stickstoffhaltigen Ringes mit einem Polymethylenring.

Die weitere, in den letzten Jahren ausgeführte Untersuchung des Tropins verfolgte nun das Ziel, eine Entscheidung zwischen diesen beiden Ansichten herbeizuführen.

Zunächst sprachen die Resultate wider Ladenburgs und zu Gunsten Merlings Anschauung, indem dieselben bewiesen — wir wollen darauf nicht ausführlicher eingehen —, dass das Tropin eine gesättigte und bicyklische Verbindung ist und dass in dem wichtigen gemeinsamen Oxydationsprodukt der Atropin- und der Cocaïnreihe, in der Tropinsäure, die Dicarbonsäure eines gesättigten stickstoffhaltigen Ringsystems vorliegt.

Damit war die grundlegende ältere Ansicht von Ladenburg ausgeschlossen.

Das von Willstätter[1]) durchgeführte Studium von Ketonen der Tropingruppe, welche infolge ihrer grossen Reaktionsfähigkeit einen tieferen Einblick in den Bau des Moleküls gewährten als der träge Alkohol Tropin zu bieten vermochte, zeigte, dass auch die Merlingsche Anschauung unhaltbar sei.

Willstätter hat bewiesen, dass in dem aus Tropin durch gelinde Oxydation mit Chromsäure gewonnenen Keton, dem Tropinon, die Gruppe ($—CH_2—CO—CH_2—$) vorkommt. Daraus folgt dann weiter, dass das Tropin, der entsprechende Alkohol, die Gruppe ($—CH_2—CH(OH)—CH_2—$) enthält, was zur Annahme eines Pyrrolidinringes in demselben zwingt.

Nachweis der Gruppe ($—CH_2—CO—CH_2—$) im Tropinon[2]).

Der Beweis für die Gegenwart von zwei CH_2-Gruppen benachbart der CO-Gruppe im Tropinon wurde durch das Studium der folgenden Reaktionen geführt:

1. Einwirkung von Aldehyden auf Tropinon. Unter dem Einfluss von trockenem Chlorwasserstoff verbindet sich Tropinon mit

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; **30**, 731, 2679.
[2]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2679.

zwei Molekülen Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung gemäss der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . CHO = C_8H_9NO(CHC_6H_5)_2 + 2H_2O.$$

Dieselbe Verbindung entsteht bei Anwendung von sehr verdünnter Natronlauge in der Kälte.

Bei Anwendung von alkoholfreiem Natriumäthylat entsteht das *Dibenzaltropinon* als Nebenprodukt. Als Hauptprodukt bildet sich nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . CHO = (C_8H_{11}NO)\begin{cases} CH—C_6H_5 \\ \quad\quad\; O \\ CH—C_6H_5 \end{cases} + H_2O$$

ein Kondensationsprodukt, welches wahrscheinlich als Diphenyltetrahydro-γ-pyronderivat zu betrachten ist.

Während — abgesehen von den Monobenzalderivaten — bei Aceton und den Ringketonen[1]) einerseits nur Dibenzylidenderivate, bei fetten[2]), alkylierten und carboxylierten[3]) Acetonen aber Hydropyronderivate erhalten wurden, haben sich also die beiden verschiedenartigen Reaktionsprodukte beim Tropinon erhalten lassen, welches mithin allen Ketonen mit der Atomgruppe (—CH_2—CO—CH_2—), sowohl den aliphatischen wie den alicyklischen, in seinem Verhalten nahe steht.

Bei der Kondensation von Tropinon mit Furfurol entsteht auch nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + 2C_4H_3O . CHO = C_8H_9NO(CH . C_4H_3O)_2 + 2H_2O$$

Difuraltropinon.

Aus dem Eintreten zweier Aldehydreste in das Tropinonmolekül muss gefolgert werden, dass in dem letzteren das Carbonyl mit zwei Methylengruppen in unmittelbarer Verbindung steht. Denn Claisen hat aus zahlreichen Untersuchungen den Satz abgeleitet, dass nur in solche Methyl- und Methylengruppen, die direkt mit Carbonyl verbunden sind, Aldehydreste eintreten können; dass also die Anzahl der in ein Keton einführbaren Aldehydradikale der Anzahl solcher, an Carbonyl gebundenen Methyl- und Methylengruppen des betreffenden Ketons entspricht. Diese an Ketonen mit offener Kette studierte Regelmässig-

---

[1]) Man vergl. z. B. K. Hobohm: Ueber die Einwirkung von Aldehyden auf Ketone, Inaug.-Diss., Halle 1897. D. Vorländer, Ber. d. d. chem Ges. **29**, 1836; **30**, 2261.

[2]) Vorländer und Hobohm, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 1352.

[3]) Petrenko-Kritschenko u. Stanischewsky, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 944; Petrenko-Kritschenko u. Arzibascheff, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2051.

keit hat dann auch bei Ketonen der verschiedenen Polymethylene Bestätigung gefunden.

Da andere Verbindungen der Tropingruppe, welche keine CO-Gruppe enthalten, mit Aldehyden keine Kondensationsprodukte geben, kann dem methyltragenden Stickstoffatom keine Rolle bei dieser Kondensation zufallen.

2. Einwirkung von Oxalester auf Tropinon. Bei der Einführung von Säureradikalen in Ketone mit Hilfe von Natriumäthylat wirken bekanntlich Säureester bezw. ihre Natriumalkylatadditionsprodukte nur auf solche Ketone ein, welche der Formel $R . CO . CH_3$ oder $R . CO . CH_2 . R$ entsprechen, niemals auf solche von der Formel $R . CO . CH<{R \atop R}$ und zwar tritt in eine Methyl- oder Methylengruppe nur ein Säureradikal ein; daher lässt sich die Zahl der Säureradikale, welche mittels Natriumäthylat in ein Keton eingeführt werden können, als Massstab für die Zahl der Methylengruppen betrachten, die dem Carbonyl des Ketons direkt benachbart sind.

Die Einwirkung von Oxalester auf Tropinon entspricht vollkommen der Reaktion des Esters mit Aceton [1]).

Tropinon liefert nämlich bei der Behandlung mit Oxalester und Natriumäthylat den *Tropinonoxalester* nach der Gleichung:

$$C_8H_{13}NO + \begin{matrix} COOC_2H_5 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{matrix} = C_8H_{12}NO . CO . COOC_2H_5 + C_2H_5OH.$$

Dieser Tropinonmonooxalester enthält offenbar noch eine mit dem Carbonyl unmittelbar verbundene Methylengruppe, denn er geht bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff und Amylnitrit in eine gelbgefärbte Isonitrosoverbindung über und liefert bei weiterer Kondensation mit Oxalester und alkoholfreiem Natriumäthylat den *Tropinondioxalester* nach der Gleichung:

$$C_8H_{12}NO . CO . COOC_2H_5 + \begin{matrix} COOC_2H_5 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{matrix} = C_2H_5OH + (NH_9C_5) \begin{cases} CH . CO . COOC_2H_5 \\ | \\ CO \\ | \\ CH . CO . COOC_2H_5 \end{cases}$$

Das Verhalten des Tropinons gegen Oxalester spricht also wieder für die Existenz der Gruppe (. CH_2 . CO . CH_2 .) in diesem Keton.

---

[1]) Claisen und Stylos, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 2188.

3. Einwirkung von Amylnitrit auf Tropinon. Bei der Einwirkung von Amylnitrit und Eisessigchlorwasserstoff bei niedriger Temperatur entsteht *Diisonitrosotropinon:*

$$C_8H_{13}NO + 2C_5H_{11}NO_2 + HCl = NH_9C_8O(NOH)_2 . HCl + 2C_5H_{11}OH.$$

Die eingehende Untersuchung der Verbindung ergab die Gegenwart von zwei Isonitrosogruppen und also die Gegenwart der Gruppe

—C—CO—C—
|| ||
NOH   NOH

. Das steht wieder mit der Merlingschen Formel des Tropins, nämlich mit der Annahme nur einer dem Carboxyl des Tropinons direkt benachbarten Methylengruppe in unbedingtem Widerspruch. Von den Argumenten gegen die Merlingsche Konstitutionsauffassung ist die Existenz des Diisonitrosotropinons das ausschlaggebendste.

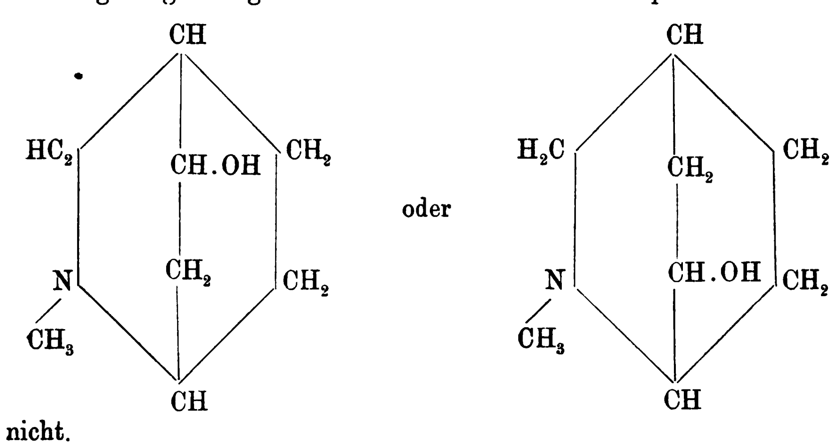
4. Einwirkung von Diazobenzol auf Tropinon. In essigsaurer Lösung reagiert Tropinon stets mit zwei Molekülen Diazobenzol.

$$C_8H_{13}NO + 2C_6H_5 . N_2OH = C_{20}H_{21}N_5O + 2H_2O.$$

Diese Umsetzung des Tropinons kann zwar nicht als selbständiges Beweismittel für das Vorhandensein der Gruppe $—CH_2—CO—CH_2—$ betrachtet werden. Doch bildet sie im Zusammenhang mit den vorstehend geschilderten Reaktionen eine Ergänzung derselben.

Durch die angeführten Resultate ist also bewiesen, dass im Tropinon die Atomgruppierung $(—CH_2.CO.CH_2—)$ enthalten ist, folglich in den beiden dem Keton entsprechenden isomeren Alkoholbasen Tropin und ψ-Tropin die Gruppe $(—CH_2 . CH(OH) . CH_2—)$.

Dieser Forderung genügt aber, wie leicht ersichtlich, die von Merling vorgeschlagene Konstitutionsformel des Tropins



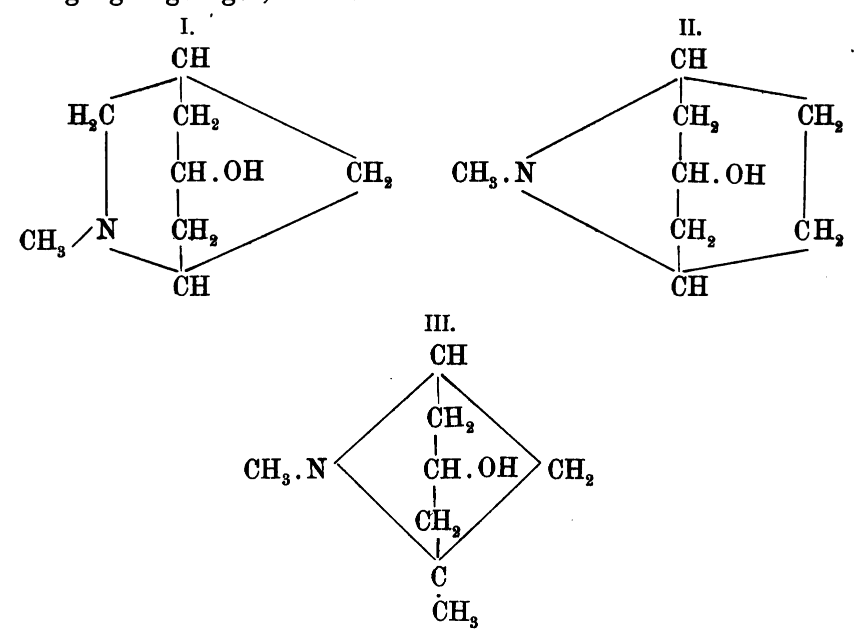
nicht.

Aus der ohne Kohlenstoffverlust stattfindenden Oxydation von Tropinon und Tropin zur Tropinsäure und aus den Eigenschaften dieser gesättigten, zweicarboxyligen Säure geht hervor, dass im Tropin die Kette $CH_2.CH(OH).CH_2$ beiderseits an Kohlenstoff gebunden ist, dass also folgende Atomgruppierung im Tropin existiert:

$$>C.CH_2.CH(OH).CH_2.C<$$

Die endständigen Kohlenstoffatome dieser Kette sind mit den Restbestandteilen des Moleküls verbunden, nämlich mit der Gruppe $N.CH_3$, ferner mit zwei Kohlenstoff- und sechs Wasserstoffatomen, und zwar zu einem aus zwei Ringsystemen kombinierten Gebilde, weil andernfalls das Tropin keine gesättigte Verbindung sein könnte.

Es sind nun überhaupt nur drei Formeln möglich, die diesen Bedingungen genügen, nämlich:



Die Formel III ist auszuschliessen, da sie sich mit verschiedenen Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen in der Tropinreihe, z. B. mit der Oxydation des Tropilens zu Adipinsäure [1]), nicht in Einklang bringen lässt.

[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 139. Ciamician u. Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 486.

Die beiden noch übrigen Formeln haben das Gemeinsame, dass nach ihnen im Tropin der Pyrrolidinring enthalten ist und die Tropinsäure als Abkömmling des N-Methylpyrrolidins erscheint.

Zu Gunsten der Formel II hat dann endgiltig der erst vor kurzem von Willstätter durchgeführte Abbau von Alkaloiden der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure entschieden.

Da also dieser Abbaureaktion eine grosse Bedeutung beizumessen ist, wollen wir sie im einzelnen erörtern.

Abbau von Alkaloiden der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure.

Der Abbau der Alkaloide der Tropinreihe zur normalen Pimelinsäure ist auf doppelte Weise durchgeführt worden: einmal durch Sprengung des Siebenringes, Eliminierung des Stickstoffs aus dem entstehenden Pyrrolidinderivat und Sättigung der Kohlenstoffkette, und nach der zweiten Methode durch Ausschaltung des Stickstoffs, Sättigung des Cycloheptanringes und Sprengung desselben. Die zweite Methode wird beim Cocaïn besprochen werden (s. p. 63).

Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure[1].

Tropin (s. p. 43) und das später (p. 60) zu besprechende Ecgonin liefern nach den Untersuchungen von G. Merling[2]) und C. Liebermann[3]) bei der Oxydation durch Chromsäure zweicarboxylige Verbindungen, Tropinsäuren ($C_8H_{13}NO_4$), welche sich allein durch ihr optisches Verhalten unterscheiden: das Oxydationsprodukt des Tropins ist inaktiv, dasjenige des Ecgonins rechtsdrehend.

Aus diesen Tropinsäuren hat R. Willstätter durch erschöpfende Methylierung nach A. W. Hofmanns Methode ein und dieselbe Spaltungssäure gewonnen, welche die Zusammensetzung $C_5H_6(COOH)_2$ besitzt und sich durch die Fähigkeit, vier Atome Brom unter Bildung einer gesättigten Verbindung zu addieren, als eine Diolefindicarbonsäure erweist. Aus dieser ungesättigten Säure entsteht bei der Reduktion mit Natriumamalgam in ätzalkalischer Lösung neben einer teilweise reduzierten Säure ein gesättigtes Reduktionsprodukt von der Zu-

---

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1534.
[2]) Ann. d. Chem. **216**, 329.
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 2518 u. **24**, 606.

sammensetzung $C_7H_{12}O_4$, welche sich als identisch mit *normaler Pimelinsäure*

$$HOOC.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$$

erwies.

Hieraus geht mit Bestimmtheit hervor, dass die aus Tropinsäure erhaltene, ungesättigte Spaltungssäure die normale, unverzweigte Kohlenstoffkette einer Heptadiëndisäure enthält, entsprechend der Konstitutionsformel:

$$HOOC.CH:CH.CH:CH.CH_2.COOH.$$

Die Struktur der Kohlenstoffkette in dieser Formel ist sicher, die Lage der beiden Doppelbindungen dagegen noch unbewiesen.

Auch für die Konstitution der Tropinsäure ist die Isolierung der Pimelinsäure in der letzten Phase des Abbaues entscheidend. Merling betrachtete die Tropinsäure ursprünglich als α-β′-Dicarbonsäure des N-Methylpiperidins. Willstätter zog später, gestützt auf die Reaktionen des Tropinons, für die Tropinsäure verschiedene Formeln einer N-Methylpyrrolidincarbonessigsäure in Betracht. Nun vermag der Bildung von Pimelinsäure aus Tropinsäure die Merlingsche Formel einer Methylpiperidin-α-β′-Dicarbonsäure nicht Rechnung zu tragen. Auch von den übrigen Annahmen ist es nur eine einzige, welche mit der Bildung der normalen Heptandisäure im Einklang steht: die Tropinsäure ist die α-α′-Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins

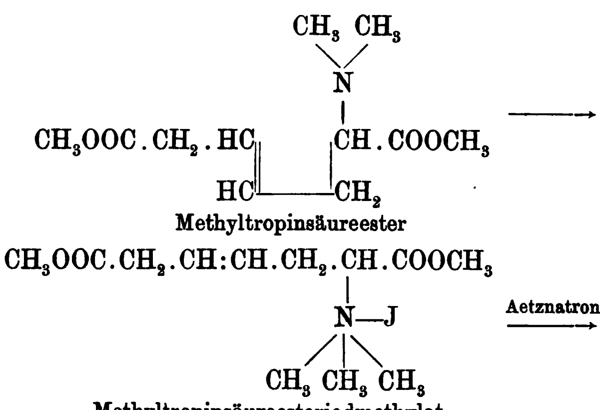
```
                  CH3
                   N
                  / \
HOOC.CH2.HC          CH.COOH
              |      |
            H2C------CH2
```

Tropinsäure.

Für den Abbau derselben zur Pimelinsäure durch erschöpfende Methylierung und schliessliche Reduktion ergibt sich folgende Formulierung:

```
                 CH3 J CH3
                    \|/
                     N
                    / \
CH3OOC.CH2.HC           CH.COOCH3  --Aetznatron-->
               |        |
             H2C--------CH2
```

Tropinsäureesterjodmethylat



Methyltropinsäureester

Methyltropinsäureesterjodmethylat

$$CH_3OOC.CH_2.CH:CH.CH:CH.COOH$$

$$\xrightarrow{\text{Reduktion}} COOH.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$$

Pimelinsäure.

Der Abbau der Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure beweist, dass das Tropin die unverzweigte Kohlenstoffkette der Pimelinsäure enthält in Form des Kohlenstoffsiebenringes. Das Tropinon muss den siebengliedrigen Suberonkomplex

$$\begin{matrix} C.C.C \\ \dot{C}.C.C \end{matrix} \!>\! CO$$

enthalten. In der That ist es gelungen, den Cycloheptanring aus einem Alkaloid dieser Reihe glatt herauszuschälen (s. Abbau des Ecgonins zum Suberon p. 62).

Es ergeben sich somit für die Verbindungen der Tropingruppe die folgenden Strukturen:

```
CH2——CH——CH2          CH2——CH——CH2
|     |    |           |     |    |
|    N.CH2 CH.OH       |    N.CH3 CO
|     |    |           |     |    |
CH2——CH——CH2          CH2——CH——CH2
Tropin und ψ-Tropin        Tropinon

CH2——CH——CH2          CH2——CH——CH2
|     |    |           |     |    |
|    N.CH3 CH          |    N.CH3 CH2
|     |    ||          |     |    |
CH2——CH——CH           CH2——CH——CH2
   Tropidin           Hydrotropidin (Tropan).
```

Gemäss dieser Konstitutionsformeln enthalten also die Verbindungen der Tropingruppe die Kombination eines

N-Methylpyrrolidin- und N-Methylpiperidinkernes zu einem System, dessen Peripherie ein aus sieben Kohlenstoffatomen bestehender Ring bildet.

Während das Tropin nach Merlings Formel als Piperidin- und Hydrobenzolderivat zu betrachten war, erscheint es nunmehr als Derivat des Pyrrolidins und Piperidins und Cycloheptans. Es ist hier zum ersten Male die Existenz des Kohlenstoffsiebenrings in einer Reihe natürlicher organischer Verbindungen beobachtet.

Für die Grundsubstanz der Verbindungen der Tropingruppe, das gesättigte Hydrotropidin, schlägt Willstätter den Namen Tropan vor, in Analogie mit den Namen „Menthan" oder „Terpan" und „Camphan" in der Terpenreihe (Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2692). Bei Anwendung dieser Nomenklatur auf die wichtigsten Verbindungen der Tropingruppe ergeben sich für dieselben einfache Bezeichnungen.

Auch G. Ciamician und P. Silber haben Vorschläge für eine einheitliche Nomenklatur der Gruppe des Tropins („N-Methyltropolin") gemacht (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 481). Da aber nach dieser Nomenklatur den praktisch wichtigsten Verbindungen die kompliziertesten Bezeichnungen zufallen, dürfte sie wenig Anklang gefunden haben.

In der nachfolgenden Tabelle sind für die wichtigsten Substanzen der Gruppe die üblichen Benennungen mit der von Ciamician und Silber vorgeschlagenen und mit der von der Bezeichnung „Tropan" für die Grundsubstanz abgeleiteten zusammengestellt:

Uebliche Bezeichnung	Vorschlag von Ciamician und Silber	Tropan-Nomenklatur
Hydrotropidin	N-Methyltropanin	Tropan
Tropidin	N-Methyltropenin	Tropen
Tropin	N-Methyltropolin	Tropanol
Tropinon	N-Methyltroponin	Tropanon
Tropigenin	Tropolin	Nortropanol
Norhydrotropidin	Tropanin	Nortropan

Die vorstehenden Konstitutionsformeln für die Alkaloide der Tropingruppe tragen dem Abbau dieser Substanzen sowohl zur Pyrrol-, wie auch zur Pyridinreihe Rechnung.

So z. B. beruht die von Ladenburg[1]) durchgeführte Umwandlung von Norhydrotropidin in α-Aethylpiridin durch Destillation mit

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 1647.

Zinkstaub auf der Sprengung des Pyrrolidinringes durch Wasserstoffaufnahme und Dehydrogenisation des Piperidins.

$$
\begin{array}{lll}
H_2C - & CH - & CH_2 \\
| & | & | \\
| & NH & CH_2 \\
| & | & | \\
H_2C - & CH - & CH_2
\end{array}
\longrightarrow
\begin{array}{lll}
H_2C - & C = & CH \\
| & | & | \\
| & N & CH \\
| & \| & \| \\
H_3C & CH - & CH
\end{array}
$$

Auch die verschiedenen stickstofffreien Spaltungsprodukte, welche von der Tropingruppe derivieren, lassen sich mit der vorstehenden Auffassung von der Konstitution des Tropins gut erklären.

Die Mehrzahl dieser stickstofffreien Verbindungen entsteht, wie erwähnt, durch Jodmethylatspaltungen, also durch gelinde Reaktionen.

So z. B. ist die erschöpfende Methylierung der Grundsubstanz Tropan (Hydrotropidin), welche von Willstätter durchgeführt wurde[1], in folgender Weise zu formulieren:

$$
\text{I.}\quad
\begin{array}{lll}
CH_2 - & CH - & CH_2 \\
| & | \diagup CH_3 & | \\
| & N \leftarrow CH_3 & CH_2 \\
| & | \diagdown OH & | \\
CN_2 - & CH - & CH_2
\end{array}
= H_2O +
\begin{array}{lll}
CH_2 - & CH = & CH \\
| & & | \\
| & & CH_2 \\
| & & | \\
CH_2 - & CH - & CH_2 \\
 & | & \\
 & N(CH_3)_2 &
\end{array}
$$

Hydrotropidinmethylammoniumhydroxyd — Methylhydrotropidin

$$
\text{II.}\quad
\begin{array}{lll}
CH_2 - & CH = & CH \\
| & & | \\
| & & CH_2 \\
| & & | \\
CH_2 - & CH - & CH_2 \\
 & | \diagup CH_3 & \\
 & HO - N \leftarrow CH_3 & \\
 & \diagdown CH_3 &
\end{array}
= H_2O + N(CH_3)_3
\begin{array}{lll}
CH_2 - & CH = & CH \\
| & & | \\
| & & CH_2 \\
| & & | \\
CH_2 - & CH = & CH
\end{array}
$$

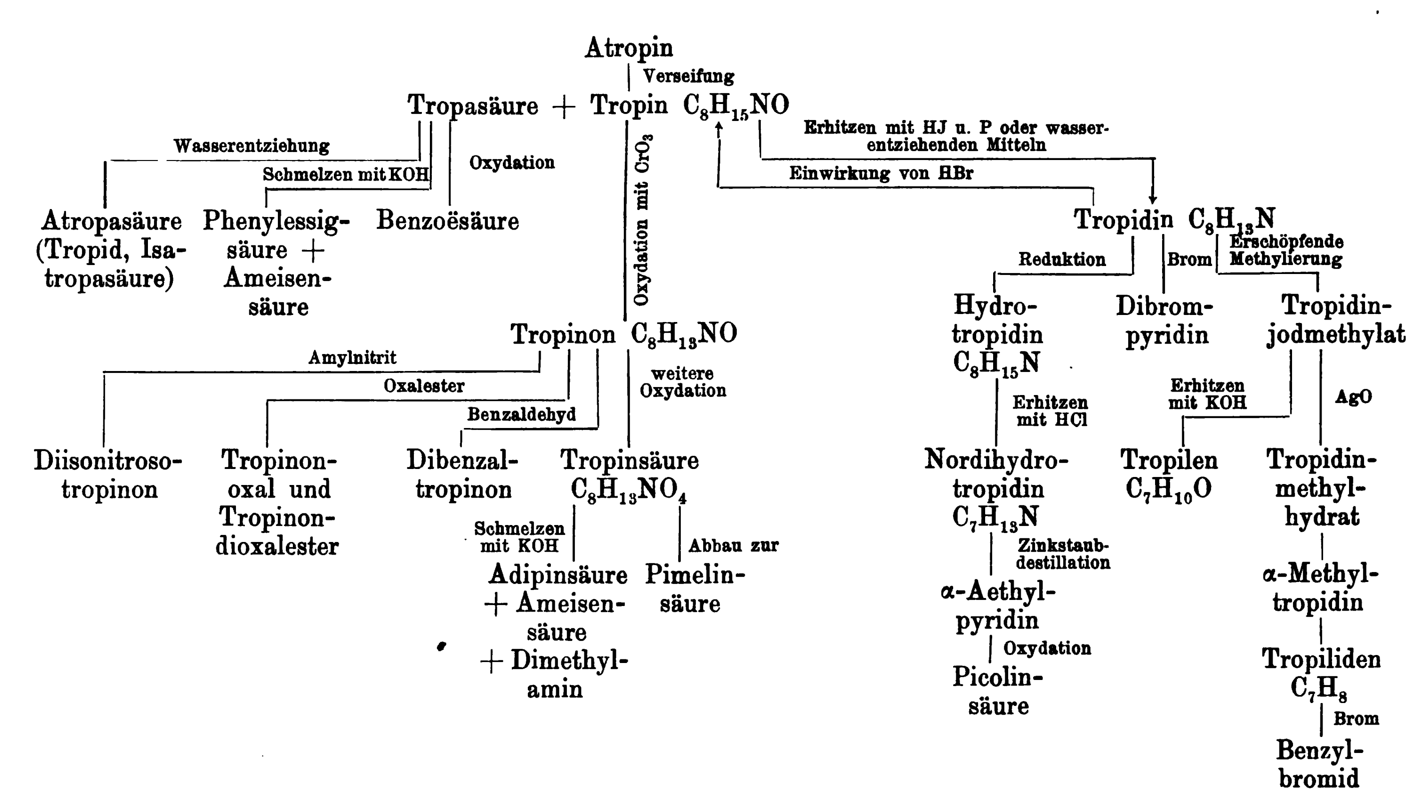
Methylhydrotropidinmethylammoniumhydroxyd — Hydrotropiliden[2].

Der bei der erschöpfenden Methylierung von Tropidin und Tropin durch Ladenburg und später Merling erhaltene Kohlenwasserstoff Tropiliden ist höchst wahrscheinlich ein Cycloheptatriën von der Formel

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 30, 721.

[2]) Hypothetisch ist der Ort der Doppelbindungen in den angeführten Spaltungsprodukten.

Wichtige Spaltungen und Umwandlungen des Atropins.



```
HC———CH═══CH
¦          |
¦          CH₂
¦          |
HC———CH═══CH
```

Tropiliden.

Die für das Tropin angenommene Konstitutionsformel lässt sich also mit allen Beobachtungen und Thatsachen in befriedigender Weise in Einklang bringen.

Konstitution des Atropins.

Da sich, wie eingangs erwähnt, das Atropin vom Tropin durch Substitution des Hydroxylwasserstoffatomes durch das Radikal der Tropasäure ableitet, ergibt sich nunmehr für dasselbe logischerweise die Formel:

```
CH₂———CH———CH₂
|      |    |
|     N.CH₃ CH—O—CO—CH—C₆H₅
|      |    |        |
CH₂———CH———CH₂       CH₂—OH
```

Zur Erleichterung der Uebersicht sind die wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Atropins auf p. 55 noch einmal zusammengestellt.

Ueber die Synthese des Atropins.

Nachdem die Tropasäure synthetisch gewonnen (s. p. 40) und aus Tropin und Tropasäure das Atropin wieder aufgebaut worden ist (s. p. 38), liegt bereits eine partielle Synthese desselben vor.

Zur völligen Synthese dieses Alkaloids fehlt noch die künstliche Darstellung des Tropins. Man darf wohl hoffen, dass dieselbe in nicht zu ferner Zeit gelingen wird, nachdem die Konstitution des Tropins jetzt festgestellt ist und in der Pyrrolgruppe verschiedene synthetische Methoden zur Verfügung stehen.

Allerdings kann das Tropin, wie bereits angedeutet, aus einem seiner Abbauprodukte wieder aufgebaut werden.

Partielle Synthese des Tropins.

Das bei der erschöpfenden Methylierung des Tropins entstehende α-Methyltropidin verbindet sich nach Merling[1]) mit zwei Molekülen Chlorwasserstoff zum Hydrochlor-α-Methyltropidinchlorhydrat, aus welchem Natronlauge die freie Base, *Hydrochlor-α-Methyltropidin*, abscheidet. Diese wandelt sich alsbald in *Tropidinmethylammoniumchlorid* um, das bei der Destillation in Tropidin[2]) und Chlormethyl zerfällt. Die Rückverwandlung des Tropidins in Tropin, die sich bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf Tropidin vollzieht, ist, wie erwähnt, von Ladenburg[3]) ausgeführt worden.

```
CH2———CH———CH2                       CH2———CH═══CH
|      |      |                       |            |
| CH3>N.CH3  CH        ———→           |            CH        ———→
| HO   |      ||                      |            ||
CH2———CH———CH                        CH2———CH———CH
Tropidinmethylammonium-                      |
     oxydhydrat                            N(CH3)2
                                        α-Methyltropidin

CH2———CH2———CH.Cl                    CH2———CH———CH2
|            |                        |     | /CH3 |
|            CH        ———→           |    N<-CH3 CH
|            ||                       |     | \Cl  ||
CH2———CH———CH                        CH2———CH———CH
       |                             Tropidinmethylammoniumchlorid
     N(CH3)2
Hydrochlor-α-Methyltropidin

CH2———CH———CH2                       CH2———CH———CH2
|      |      |                       |      |      |
|     N.CH3  CH        ———→           |     N.CH3  CH.OH
|      |      ||                      |      |      |
CH2———CH———CH                        CH2———CH———CH2
     Tropidin                              Tropin.
```

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110.

2) Diese Rückbildung von Tropidin aus Hydrochlor-α-Methyltropidin hat auch bei der Untersuchung über die Konstitution des Tropins eine Rolle gespielt. Merling stützte darauf die Annahme, dass im Tropidin die Atomgruppe

```
 CH2R
 |
—CH\
     >N—
—C /
```

enthalten sei (vergl. Merling, Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3110; Ladenburg Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1060).

3) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1780.

Tropeïne.

Es muss noch erwähnt werden, dass sich das Tropin ebenso wie mit Tropasäure auch mit anderen Säuren esterifizieren lässt. Auf diese Weise sind von Ladenburg eine Reihe von Verbindungen, die sogenannten Tropeïne [1]), hergestellt worden, welche dem Atropin, zum Teil auch in ihrer physiologischen Wirkung, nahe verwandt sind.

Unter ihnen ist das aus Tropin und Mandelsäure entstehende *Phenylglykolyltropeïn* $C_8H_{14}N(O.CO.C_7H_7O)$, *Homatropin* genannt (Schmp. 95 bis 98°), bemerkenswert, da es wegen seiner weniger lang andauernden mydriatischen Wirkung an Stelle des Atropins in Form seines Bromhydrates Anwendung findet.

Man hat die Beobachtung gemacht, dass nur diejenigen Tropeïne eine mydriatische Wirkung besitzen, deren Säureradikal ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Diejenigen, welche kein alkoholisches Hydroxyl oder ein Phenolhydroxyl besitzen, üben auf die Pupille keine Veränderung aus.

Tropeïne der Triacetonaminreihe.

Fussend auf die nahen Beziehungen des Tropins zu den synthetischen Basen der Triacetonaminreihe, auf welche E. Fischer [2]) zuerst bei seinen Versuchen über Triacetonalkamin aufmerksam gemacht hat, hat neuerdings Harries [3]) Tropeïne der Triacetonaminreihe dargestellt.

Unter ihnen hat besonders das

Phenylglykolyl-N-Methyl-β-Vinyldiacetonalkamin,

$O.CO.CH(OH).C_6H_5$
CH
H_2C CH_2
$CH_3.HC$ $C<\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}$
N
CH_3

---

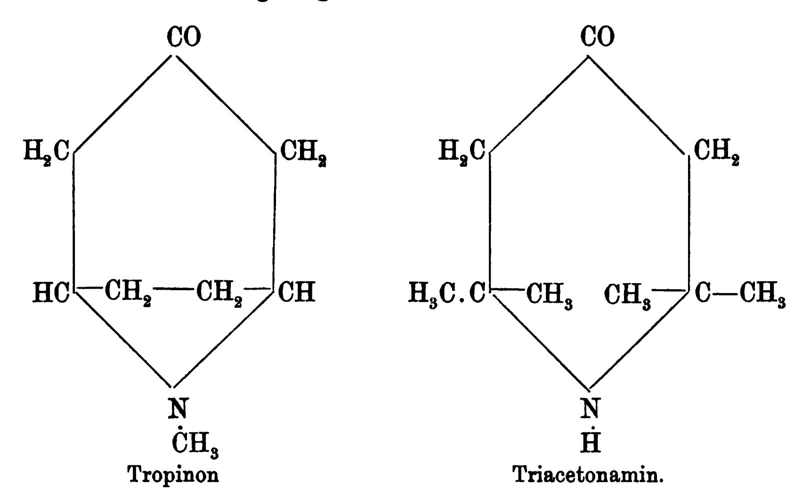
[1]) Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 82; ferner Ber. d. d. chem. Ges. **27**, R. 202; Ber. d. d. chem. Ges. **28**, R. 492.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 1604.

[3]) Ann. d. Chem. **296**, 328.

Euphtalmin [1]) genannt, als ein kräftiges, die Accommodation nicht beeinflussendes Mydriaticum Bedeutung erlangt.

Diese Analogieen in der physiologischen Wirkung finden ihre Erklärung in den nahen Beziehungen, welche zwischen Triacetonamin (sowie Vinyldiacetonamin) und Tropinon herrschen. Beide sind α-α'-substituierte γ-Piperidone von ganz ähnlicher Struktur, wie folgende Formelzusammenstellung zeigt:



Tropinon Triacetonamin.

l-Cocaïn.

```
CH₂————CH————CH.COOCH₃
 |      |      |
 |      N.CH₃  CH.O.COC₆H₅
 |      |      |
CH₂————CH————CH₂
```

Die Blätter von Erythroxylon coca enthalten eine Reihe von Alkaloiden, die in chemischer Beziehung eng miteinander verwandt sind. Es seien genannt das l-Cocaïn, d-Cocaïn, Tropacocaïn, Cinnamylcocaïn, Truxilline und Hygrin.

Unter diesen stellt das l-Cocaïn das wertvollste und wichtigste dar. Es ist ein vorzüglich lokal anästhesierendes Mittel und findet als salzsaures Salz vielfache Anwendung.

Das Cocaïn wurde 1860 von Niemann [2]) isoliert. Es besitzt

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 665.

[2]) Arch. d. Pharm. **103**, 130, 291; Ann. d. Chem. **114**, 213.

nach Lossen [1]) die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ und krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 98°.

Seine Lösungen besitzen einen schwach bitteren Geschmack, reagieren alkalisch und lenken die Polarisationsebene nach links ab.

Das Cocaïn ist eine tertiäre Base.

Es stellt gleich dem Atropin einen Ester dar.

Spaltung des Cocaïns durch Verseifung, Ueberführung in Ecgonin.

Zur Verseifung des Cocaïns genügt schon einfaches Kochen mit Wasser [2]), wodurch es sich in *Benzoylecgonin* und Methylalkohol spaltet.

$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Benzoylecgonin.}}{C_{16}H_{19}NO_4} + CH_3OH$$

Wendet man hiebei statt des Wassers konzentrierte Mineralsäuren oder Barytwasser an, so wird auch das Benzoylecgonin verseift, so dass man schliesslich als Spaltungsprodukte Ecgonin $C_9H_{15}NO_3$, Benzoësäure und Methylalkohol erhält:

$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2H_2O = \underset{\text{Ecgonin.}}{C_9H_{15}NO_3} + C_6H_5.COOH + CH_3.OH$$

Aus dieser Spaltung ergibt sich, dass das Ecgonin eine Säuregruppe und gleichzeitig eine Alkoholgruppe besitzt, von denen die erstere im Cocaïn methyliert, die letztere benzoyliert ist. Das Cocaïn ist Benzoylecgoninmethylester.

Das Cocaïn kann auch wieder aus Ecgonin, aus Benzoylecgonin und aus Ecgoninmethylester aufgebaut werden, indem man Ecgoninmethylester benzoyliert oder Benzoylecgonin mit Methylalkohol esterifiziert [3]).

Die Frage nach der Konstitution des Cocaïns ist also zurückgeführt auf diejenige nach der Struktur des Ecgonins.

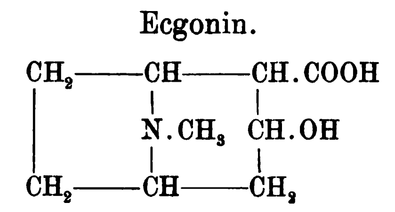
---

[1]) Ann. d. Chem. **133**, 351.

[2]) Paul, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, R. 29; Einhorn, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 47.

[3]) Auf diese Weise lassen sich einige Nebenalkaloide des Cocaïns: *Cinnamylcocaïn, Truxilline* (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 783 Anm.) technisch verwerten, die durch Spaltung Ecgoninmethylester und Ecgonin liefern (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2960, R. 953).

Ecgonin.



Die im vorstehenden (p. 52) gewonnene Erkenntnis der Konstitution des Tropins entscheidet auch über die Frage nach der Konstitution des Ecgonins, da ein Derivat desselben, das *Anhydroecgonin*, durch die Untersuchungen Einhorns als Carbonsäure des Tropidins erkannt worden ist.

Beweise, dass das Ecgonin das Ringsystem des Tropans enthält.

1. Ueberführung von Anhydroecgonin in Tropidin.

Während Ladenburg aus dem Tropin durch Erhitzen desselben mit Salzsäure Tropidin erhielt:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + H_2O$$

gelang es Einhorn[1]), dieselbe Verbindung aus Ecgonin darzustellen.

Beim Erwärmen mit wasserentziehenden Mitteln verliert das Ecgonin ein Molekül Wasser und geht in *Anhydroecgonin* über:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} = \underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2} + H_2O$$

welches beim Erhitzen mit Salzsäure auf ca. 280° Kohlensäure abgibt und Tropidin bildet:

$$\underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2} = \underset{\text{Tropidin.}}{C_8H_{13}N} + CO_2$$

Wir haben bereits (auf p. 41) erwähnt, dass dieses Resultat für die Umwandlung von Cocaïn in Atropin von besonderer Bedeutung ist: das Tropidin kann durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure wieder in Tropin und dieses, wie p. 38 erläutert ist, in Atropin übergeführt werden.

Das Anhydroecgonin ist also eine Carbonsäure des Tropidins.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 399; **23**, 1338.

2. Eine weitere Stütze für die Annahme, dass das Ecgonin das Ringsystem des Tropans enthält, liegt, wie p. 50 erörtert ist, in der von C. Liebermann [1]) ausgeführten Oxydation des Ecgonins zu Tropinsäure und in dem Abbau derselben zur normalen Pimelinsäure [2]).

Ein schöner Beweis für diese Annahme liegt endlich noch darin, dass es Willstätter gelungen ist, den Cycloheptanring glatt aus dem Ecgonin herauszuschälen.

3. Abbau des Ecgonins (Cocaïns) zum Suberon und Oxydation des letzteren zur Pimelinsäure [3]).

Den Ausgangspunkt hiezu bildet die Stammsubstanz der Ecgoningruppe, das *Hydroecgonidin* [4]) $C_9H_{15}NO_2$, das durch Reduktion von Anhydroecgonin $C_9H_{13}NO_2$ dargestellt werden kann, und sich mit Hilfe der erschöpfenden Methylierung in eine ungesättigte Carbonsäure von der Zusammensetzung $C_7H_9 . CO_2H$, die *Hydrotropilidencarbonsäure*, überführen lässt.

Bei der Reduktion mit Natrium in äthylalkoholischer Lösung nimmt diese Säure vier Atome Wasserstoff auf, unter Bildung einer gesättigten Carbonsäure $C_7H_{13} . CO_2H$, der *Cycloheptancarbonsäure.*

Aus dieser gesättigten Hydrosäure entsteht nach der Bromierungsmethode von Hell-Volhard-Zelinsky ein α-Bromderivat $C_7H_{12}Br . CO_2H$, welches bei der Behandlung mit Barytwasser das Brom gegen Hydroxyl austauscht und neben anderen Produkten die *α-Oxycycloheptancarbonsäure* $C_7H_{12}(OH) . CO_2H$ liefert.

Diese Oxysäure liess sich durch Oxydation mit Bleisuperoxyd glatt überführen in das gesättigte cyklische Keton von der Formel $C_7H_{12}O$, das sich als identisch erwies mit dem Cycloheptanon aus Korksäure, dem

Suberon

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH_2\diagdown \\ | \qquad\qquad\qquad\quad\; >CO \\ CH_2-CH_2-CH_2\diagup \end{array}$$

Das *Suberon* kann mittels Salpetersäure oxydiert werden zu normaler *Pimelinsäure.* Die Reihe der Umwandlungen, die vom Cocaïn

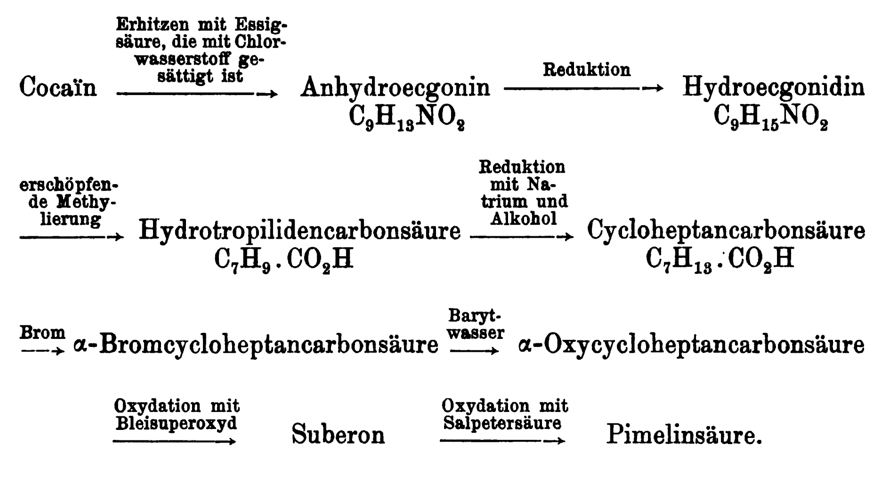
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 1338.

[2]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1534.

[3]) Willstätter, Chemiker-Zeitung Cöthen **1898**, 836; Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2498.

[4]) Die Bezeichnung Hydroecgonidin für das Dihydroanhydroecgonin ist gebildet in Analogie mit dem um die CO_2-Gruppe ärmeren Hydrotropidin.

zum Suberon geführt haben, sind in nachfolgendem Schema noch einmal zusammengefasst. Sie beweisen, dass das Ecgonin und die übrigen Alkaloide der Tropangruppe Derivate des Cycloheptans mit der Brücke $N.CH_3$ sind.



Gemäss diesen nahen Beziehungen zwischen Tropin und Ecgonin haben die für das Ecgonin aufgestellten Formeln das Schicksal der Tropinformeln geteilt.

Zunächst hat Merling gelegentlich seiner Arbeit „über die Konstitution des Tropidins" eine Formel für das Anhydroecgonin aufgestellt [1]).

Später lehrte die Untersuchung von Einhorn und Tahara „über die Konstitution des Anhydroecgonins" den Abbau desselben zur p-Toluylsäure kennen [2]).

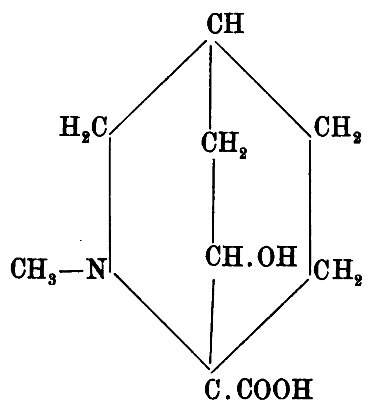
---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **24**, 3113.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324. Obgleich dieser Abbau keinen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung der Konstitution des Ecgonins lieferte, sei hier doch auf denselben hingewiesen, weil er auf einer auffälligen, strenger Analogie entbehrenden Jodmethylatspaltung beruht und weil er Anlass gab zur Vervollständigung unserer Kenntnisse vom Verhalten der Ecgoninderivate bei der erschöpfenden Methylierung nach A. W. Hofmanns Methode, deren Bild in keiner Gruppe von Basen mannigfaltiger und interessanter ist als in der Tropin- und Ecgoninreihe. (Man vergl. die Untersuchungen von Einhorn und seinen Schülern, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324; **27**, 2823; Ann. d. Chem. **280**, 96; von Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702; **31**, 1546, 2500.)

Nach Einhorn und Tahara (Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 324) lässt sich das

Aber die hieraus abgeleitete Formel



Ecgonin nach Einhorn und Tahara

und die Folgerungen bezüglich der Stellung der Substituenten im Ecgonin mussten aufgegeben werden, nachdem in den Verbindungen der Tropangruppe der Cycloheptanring nachgewiesen war.

Jodmethylat des Anhydroecgoninäthylesters durch Kochen mit Natronlauge spalten in *Dimethylamin* und eine stickstofffreie, ungesättigte Säure von der empirischen Formel $C_8H_8O_2$, welche ursprünglich *p-Methylenmonohydrobenzoësäure* genannt wurde. Bezüglich der Konstitution dieser Säure haben die Ansichten wiederholt gewechselt, bis Willstätter (Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2500) nachwies, dass in ihr eine *Cycloheptatriëncarbonsäure* entsprechend der Formel

$$HOOC.HC\begin{matrix} \diagup CH{=}CH-CH \\ \quad\quad\quad\quad\quad\ \Vert \\ \diagdown CH{=}CH-CH \end{matrix}$$

sog. Methylendihydrobenzoësäure = Cycloheptatriëncarbonsäure

vorliegt. Sie kann zur Terephtalsäure abgebaut werden.

Es sei hervorgehoben, dass sich bei dieser Spaltung des Anhydroecgonins und auch bei der des Ecgonins die Phase nicht hat festhalten lassen, welche der Bildung von Dimethylpiperidin aus N-Methylpiperidin, oder von Methyltropidin aus Tropidin entspricht. Im Gegensatz zu Ecgonin und Anhydroecgonin liefert aber das Dihydroanhydroecgonin (Hydroecgonidin genannt) bei der Hofmannschen Reaktion eine derartige Zwischenverbindung (Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702). Im Endprodukt aber entspricht der Abbau des Hydroecgonidins nicht nur der erschöpfenden Methylierung von Piperidin und Tropidin sondern auch der Spaltung von Ecgonin und Anhydroecgonin.

So ist dies ein lehrreiches Beispiel dafür, wie geringe Unterschiede in der Zusammensetzung der Jodmethylate das Verhalten derselben beeinflussen. Auch noch andere in der Litteratur der cyklischen Basen vorliegende Beispiele lehren dies.

Ecgonin ist vielmehr eine Alkoholcarbonsäure des Hydrotropidins [1]) (Tropans):

```
CH2———CH———CH2
|      |    |
|     N.CH3 CH2
|      |    |
CH2———CH———CH2
```

Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe im Ecgonin [2]).

Zur Ermittelung der Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe im Ecgonin diente die Eliminierung der Carboxylgruppe aus dem Dihydroanhydroecgonin, Hydroecgonidin genannt, $C_9H_{15}NO_2$, der Carbonsäure des Tropans, welche Willstätter durch Reduktion von Anhydroecgonin dargestellt hat [3]).

Im Hydroecgonidin wurde sowohl nach der Methode von A. W. Hofmann durch Einwirkung von Hypobromid auf das Amid, als auch nach der Methode von Th. Curtius [4]) über Hydrazid, Azid und Harnstoff, die Carboxylgruppe durch die Amidogruppe ersetzt.

In beiden Fällen wurde dieselbe zweisäurige Base, das *Isotropylamin* $C_8H_{16}N_2$, erhalten.

Dieses Isotropylamin ist wesentlich verschieden von den den Alkoholen Tropin und ψ-Tropin entsprechenden, geometrisch isomeren Tropylaminen

```
CH2———CH———CH2
|      |    |
|     N.CH3 CH.NH2
|      |    |
CH2———CH———CH2
```

welche durch Reduktion des Tropinonoximes entstehen.

Daraus ergibt sich, dass im Hydroecgonidin und Ecgonin das Carboxyl an ein anderes Kohlenstoffatom des Tropankernes gebunden ist, als das Hydroxyl des Tropins.

Es gelang Willstätter und Müller ferner, durch gelinde Oxydation mit Chromsäure Ecgonin unter Abspaltung von Kohlen-

---

[1]) Der Pyridinring ist in demselben direkt auch dadurch nachgewiesen, dass C. Stöhr beim Destillieren von Ecgonin mit Kali und Zinkstaub α-Aethylpyridin erhielt (Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1126).

[2]) Willstätter und Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2655.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 702.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 778.

säure in Tropinon überzuführen, also in dasselbe Keton $C_8H_{13}NO$, welches auch das erste Oxydationsprodukt von Tropin und ψ-Tropin bildet.

Es wird durch diese Bildung von Tropinon ein brauchbarer Weg gegeben für die Ueberführung von Cocaïn in sein Nebenalkaloid Tropacocaïn, sowie in Atropin.

Insbesondere wird aber für die Konstitutionsfrage durch diese Reaktion bewiesen, dass das Hydroxyl im Ecgonin den gleichen Ort einnimmt wie im Tropin und ψ-Tropin.

Was nun die verschiedenen Möglichkeiten der gegenseitigen Stellung von Hydroxyl- und Carboxylgruppe betrifft, so ist in erster Linie die α-Stellung ausgeschlossen. Zunächst weil bei der Einwirkung von Chromsäure auf Ecgonin intermediär eine Ketonsäure entsteht. Ferner durch die Isomerie des Isotropylamins und der Tropylamine und ausserdem durch die wesentlichen Unterschiede zwischen Ecgonin und dem α-Ecgonin, welches Willstätter aus Tropinon durch Blausäureanlagerung synthetisch dargestellt hat[1] (s. p. 69).

```
CH2———CH———CH2
|      |     |
|     N.CH3  C(OH).COOH
|      |     |
CH2———CH———CH2
```

α-Ecgonin.

Gegen die Auffassung des Ecgonins als γ-Oxysäure spricht die Schwierigkeit, eine entsprechende Ketonsäure zu erhalten und vor allem die leicht stattfindende Abspaltung von Kohlensäure bei dem in der ersten Phase der Einwirkung von Chromsäure gebildeten Oxydationsprodukte.

Dieses Verhalten steht nur im Einklang mit der allein noch übrig bleibenden Annahme der β-Stellung.

Ausserdem zeigt auch von vornherein die ziemlich glatte Bildung von Tropinsäure, einer α_1- α_2-Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins, bei der Oxydation von Ecgonin mittels Chromsäure, dass die beiden Substituenten (OH) und (COOH) dem Piperidinsegmente (CH_2 . CH_2 . CH_2) des Tropans angehören.

Somit folgt: **Das Ecgonin ist eine β-Carbonsäure des Tropins,** entsprechend nachstehender Konstitutionsformel:

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2216.

```
CH2 ——— CH ——— CH.COOH
 |      |       |
 |      N.CH3   CH.OH
 |      |       |
CH2 ——— CH ——— CH2
```

Ecgonin.

Hieraus ergeben sich nun für das *Anhydroecgonin*, welches leicht durch Wasserabspaltung aus Ecgonin entsteht, zwei mögliche Strukturformeln:

```
          I.                                  II.
CH2 ——— CH ——— CH.COOH            CH2 ——— CH ——— C.COOH
 |      |       |                  |      |       ||
 |      N.CH3   CH                 |      N.CH3   CH
 |      |       ||                 |      |       |
CH2 ——— CH ——— CH                 CH2 ——— CH ——— CH2
```

von welchen Willstätter und Müller der mit I bezeichneten Formel mit der Doppelbindung in Δ^2 den Vorzug geben, weil der Umstand, dass diese Formel die Existenz von drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen voraussetzt, die optische Aktivität des Anhydroecgonins am besten erklärt. Besonders folgt die Formel I aus der Jodmethylatspaltung, durch welche die δ-Cycloheptatriëncarbonsäure entsteht[1]).

Die Konstitution des Cocaïns.

Für das Cocaïn, den Benzoylecgoninmethylester ergeben die vorstehenden Erörterungen somit die eingangs angeführte Formel

```
CH2 ——— CH ——— CH.COOCH3
 |      |       |
 |      N.CH3   CH.O.COC6H5
 |      |       |
CH2 ——— CH ——— CH2
```

Cocaïn.

Das Cocaïn enthält also auch ein durch Verkettung von N-Methylpiperidin und N-Methylpyrrolidin gebildetes Ringsystem, dessen Peripherie der Kohlenstoffsiebenring darstellt.

---

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2498.

Ueber synthetische Versuche in der Cocaïnreihe.

Aufbau des Cocaïns aus seinen Spaltungsprodukten.

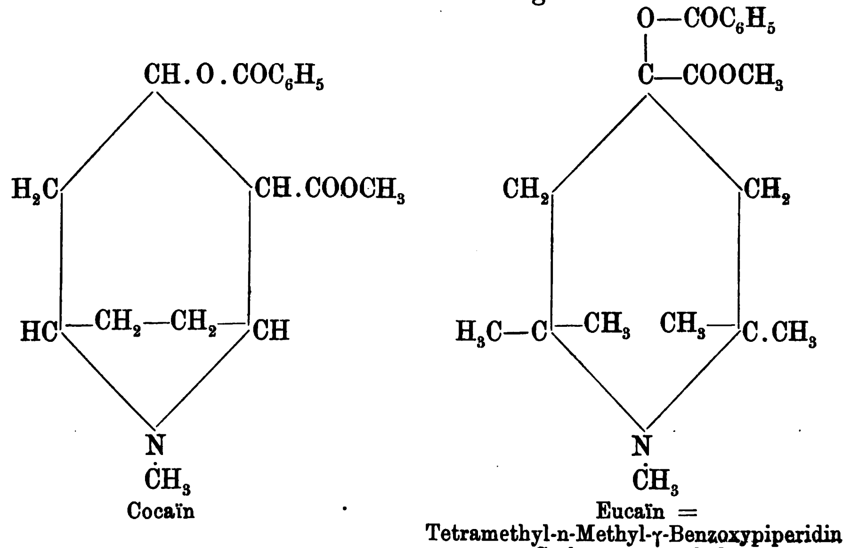
Wie bereits erwähnt, lässt sich das Cocaïn durch Esterifizierung aus seinen Spaltungsprodukten wieder aufbauen. Diese Synthese wurde zuerst von Merck[1]) ausgeführt. Sie vollzieht sich beim Erhitzen des Ecgonins mit Benzoësäureanhydrid und Jodmethyl, wie auch nach anderen Methoden der Esterifizierung[2]):

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_8H_{13}N\left\{\begin{matrix}COOH\\OH\end{matrix}\right.} + (C_6H_5CO)_2O + CH_3J =$$

$$C_8H_{13}N\left\{\begin{matrix}COOCH_3\\O.COC_6H_5\end{matrix}\right. + HJ + C_6H_5.COOH.$$

Eucaïn.

Das vom Triacetonamin aus gewonnene Eucaïn[3]) wird als Ersatz für Cocaïn als anästhesierendes Mittel empfohlen. Die Analogie in der physiologischen Wirkung der beiden Substanzen findet, ähnlich wie beim Atropin und Euphtalmin (s. p. 59), eine Erklärung in der Aehnlichkeit der Struktur beider Verbindungen:



Cocaïn

Eucaïn = Tetramethyl-n-Methyl-γ-Benzoxypiperidin γ-Carbonsäuremethylester.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2264 u. 2904.

[2]) C. Liebermann und F. Giesel, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 3196; A. Einhorn und O. Klein, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 3335.

[3]) Chem. Zentralb. **1896**, II, 709; Chem.-Zeitung, Cöthen **1896**, R. S. 145.

Darstellung eines Isomeren des Cocaïns aus dem Tropinon[1]).

Aus dem Tropinon, dem bei gemässigter Oxydation von Tropin entstehenden Keton, lässt sich auf dem Wege der Blausäureanlagerung eine Reihe von Verbindungen darstellen, welche isomer sind mit den Spaltungsprodukten des Cocaïns und mit diesem Alkaloid selbst.

Entsprechend seinem Charakter als Amidoketon ist das Tropinon im stande, Cyanwasserstoff zu addieren, unter Bildung von *Tropinoncyanhydrin.* Dieses liefert bei der Verseifung eine Verbindung, welche die Zusammensetzung des Ecgonins ($C_9H_{15}NO_3$) besitzt und im Gegensatz zu diesem das Carboxyl und Hydroxyl an das nämliche Kohlenstoffatom gebunden enthält. Für dieses Ecgoninisomere hat Willstätter die Bezeichnung „*α-Ecgonin*“ vorgeschlagen.

```
H2C——CH——CH2              H2C——CH——CH2
|     |    |               |     |    |   OH
|   N.CH3  CO     ——→      |   N.CH3  C<        ——→
|     |    |               |     |    |   CN
H2C——CH——CH2              H2C——CH——CH2
   Tropinon                  Tropinoncyanhydrin
```

```
H2C——CH——CH2
|     |    |   OH
|   N.CH3  C<
|     |    |   COOH
H2C——CH——CH2
   α-Ecgonin.
```

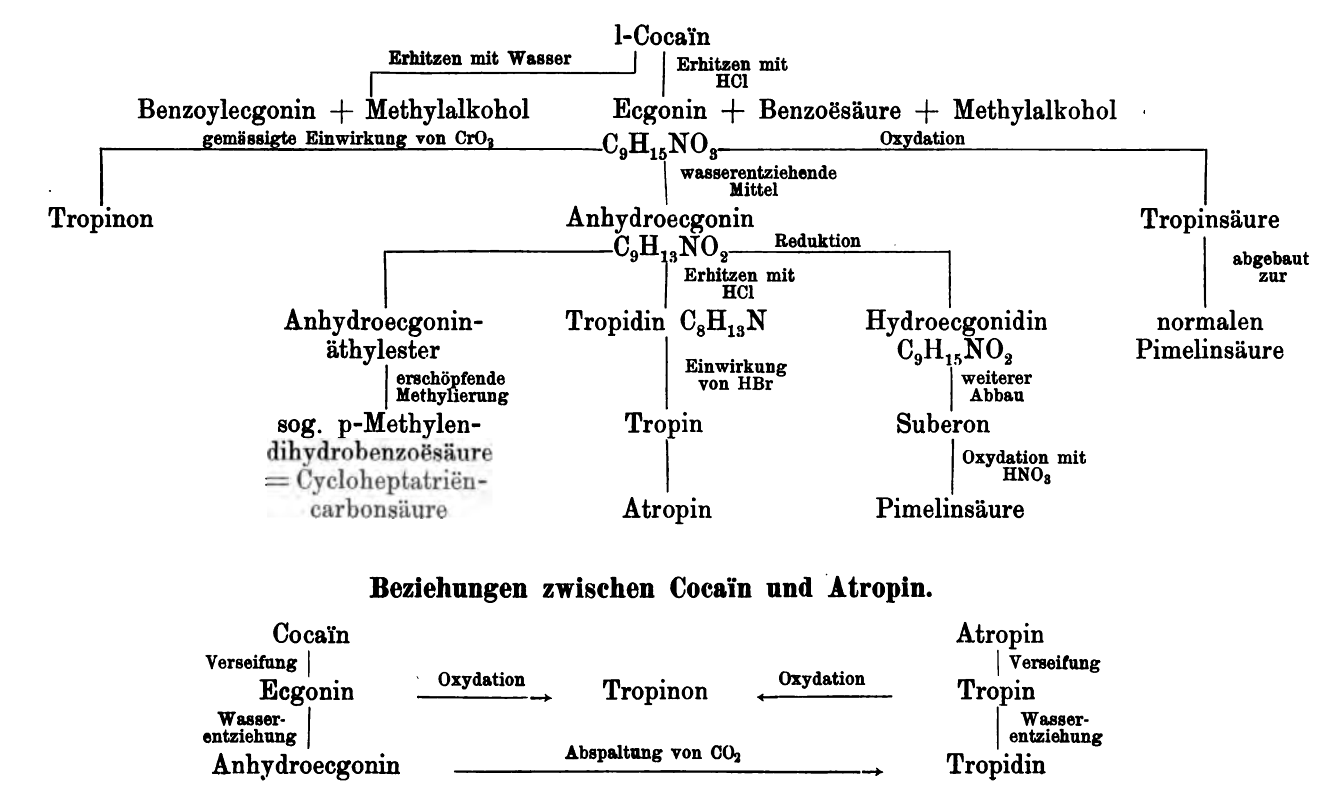
Aus dem α-Ecgonin wurden durch Esterifizierung und Benzoylierung mit Hilfe der Methoden, welche zum Aufbau des Cocaïns aus seinen Spaltungsprodukten gedient haben, *α-Ecgoninmethylester, Benzoyl-α-Ecgonin* und *α-Cocaïn* dargestellt.

```
H2C——CH——CH2
|     |    |   O.COC6H5
|   N.CH3  C<
|     |    |   COOCH3
H2C——CH——CH2
   α-Cocaïn.
```

Die anästhesierende Wirkung des Cocaïns fehlt diesem Isomeren völlig.

[1]) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. 29, 2216.

Wichtige Spaltungen und Umwandlungen des l-Cocaïns bezw. Ecgonins.



Beziehungen zwischen Cocaïn und Atropin.

Auch in ihrem chemischen Verhalten lassen das α-Ecgonin und seine Derivate bemerkenswerte Unterschiede von den Cocaïnspaltungsprodukten erkennen. Im Gegensatz zu den Jodalkylaten der Ecgoningruppe, die beim Erwärmen mit Alkalien leicht gespalten werden, zeigen die der α-Ecgoningruppe eine auffallende Beständigkeit.

Zur Erleichterung der Uebersicht ist noch eine Zusammenstellung der wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Cocaïns bezw. Ecgonins beigefügt (s. p. 70).

III.

Alkaloide der Chinolingruppe.

In diesem Abschnitte werden die Chinabasen Chinin und Cinchonin, sowie die Strychnosbasen Strychnin und Brucin behandelt werden.

Chinin und Cinchonin.

Von verschiedenen, besonders in Bolivia und Peru vorkommenden Chinchonaarten: Chinchona Calisaya, C. lancifolia, C. Pitagensis u. a. Rubiaceen, stammt die sogenannte Chinarinde her, die seit Mitte des 17. Jahrhunderts als fiebervertreibendes Mittel angewandt worden ist. Sie enthält ausser einem Gerbstoff und der *Chinasäure* wie das Opium eine Reihe von Alkaloiden, die in chemischer Hinsicht nahe verwandt sind. Von denselben sind das

Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ und
Chinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$

die wichtigsten.

Das Chinin krystallisiert häufig mit drei Molekülen Wasser, schmilzt wasserfrei bei 177° und bildet, aus Alkohol und Aether krystallisiert, seideglänzende Nadeln.

Es findet sich in der sogenannten Königsrinde, der gelben Calisayarinde bis zu 2 und 3 %, reagiert alkalisch, schmeckt bitter und bildet als zweisäurige Base primäre und sekundäre Salze.

Das Chinin ist eines unserer wertvollsten Heilmittel, besonders gegen intermittierende Fieber, wie Malaria, Sumpf- und Wechselfieber, ein Antidot gegen manche durch Mikroorganismen veranlasste Infektionen.

Das Cinchonin begleitet das Chinin und findet sich namentlich in der grauen Chinarinde (Cinchona Huanaco) und zwar bis 2,5 %.

Es krystallisiert aus Alkohol in weissen Prismen, sublimiert im Wasserstoffstrom in Nadeln und schmilzt bei 255 °. Gleich dem Chinin wirkt es fiebervertreibend, aber in geringerem Grade.

Chinin und Cinchonin sind gleichartig gebaut, so dass die Resultate, welche ihre Untersuchung geliefert, sich in vielen Punkten gegenseitig ergänzt haben. Vielfach waren die für das Cinchonin gewonnenen Gesichtspunkte ohne weiteres auch für das Chinin zutreffend. Es erscheint uns deshalb vorteilhaft, das Cinchonin und Chinin im Zusammenhange zu besprechen.

Beide Alkaloide wurden im Jahre 1820 von Pelletier und Caventou entdeckt. Es ist zwar noch nicht gelungen, ihre Konstitution einwandfrei festzustellen, doch kann man sich ein Bild derselben aus der Gesamtheit der bisher vorliegenden Untersuchungen machen.

Das Cinchonin hat, wie bereits erwähnt, die Formel $C_{19}H_{22}N_2O$, die von Liebig bestimmte Zusammensetzung des wasserfreien Chinins ist $C_{20}H_{24}N_2O_2$; in der empirischen Zusammensetzung unterscheiden sich somit beide Basen dadurch, dass das Chinin um ein Kohlenstoff-, ein Sauerstoffatom und zwei Wasserstoffatome reicher ist als das Cinchonin.

Bezüglich der zwei Stickstoffatome der Chinaalkaloide ist seit längerer Zeit bekannt, dass eines derselben tertiär gebunden ist.

Ueber die Bindungsweise des zweiten Stickstoffatomes brachten erst neuere Versuche von Skraup und v. Konek[1]) Aufklärung. Die genannten Forscher haben eine neue Reihe von Jodalkylaten der wichtigeren Chinaalkaloide dargestellt; dieselben sind mit den bereits bekannten Jodiden isomer und ebenfalls quarternär. Daraus folgt: „Die beiden Stickstoffatome des Cinchonins und Chinins sind tertiär gebunden."

Von den zwei Sauerstoffatomen des Chinins gehört das eine einer Hydroxyl-, das andere einer Methoxylgruppe an. Die Gegenwart der Hydroxylgruppe folgt, unter Berücksichtigung, dass Chinin eine zweifach tertiäre Base ist, aus verschiedenen Reaktionen. Schützenberger stellte ein Monobenzoylchinin[2]), Hesse ein Monoacethylchinin[3]), Skraup ein Silbersalz von der Zusammensetzung $C_{20}H_{23}AgN_2O_2$ dar[4]).

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 1968. Vergl. auch die Darstellung der isomeren Nikotinjodalkylate p. 30 dieses Buches.

[2]) Compt. rend. **47**, 81, 233.

[3]) Ann. d. Chem. **205**, 317.

[4]) Wien. Monatsh. **2**, 613.

Das Vorhandensein einer Methoxylgruppe wurde daraus gefolgert, dass sich beim Erhitzen des Alkaloids mit konzentrierter Salzsäure Chlormethyl abspaltet. Dabei entsteht als Reaktionsprodukt zunächst das *Apochinin*, welches eine diacetylierte Verbindung bildet und demnach zwei Hydroxyle enthalten muss.

$C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)$	$C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$
Chinin	Apochinin.

Dass auch das Sauerstoffatom des Cinchonins in einem Hydroxyl enthalten ist, dafür sind ähnliche Thatsachen von Ausschlag, wie beim Chinin, z. B. dass das Cinchonin sich acylieren lässt.

Ueber die Stellung der Hydroxylgruppen, überhaupt den Bau des Moleküls der Chinabasen, haben die mit denselben von Skraup, Königs und W. v. Miller durchgeführten Spaltungen Aufschluss gegeben.

Spaltung des Chinins und Cinchonins durch Oxydation[1]).

Die Chinaalkaloide zerfallen bei der Oxydation mit schwefelsaurer Chromsäure in γ-Carbonsäuren des Chinolins, resp. p-Methoxychinolins (Cinchonin- und Chininsäure) einerseits und in Derivate des Pyridins andererseits. Es war daraus zu schliessen, dass im Molekül der Chinaalkaloide eine Verknüpfung von zwei Ringsystemen vorliege.

Die Carbonsäuren des Chinolins wurden bald als solche erkannt und aus dieser Erkenntnis das Vorhandensein eines Chinolinkernes in den Chinaalkaloiden („Chinolinhälfte der Chinaalkaloide") abgeleitet.

Die Erforschung der Pyridinderivate (Cincholoipon, Cincholoiponsäure, Loiponsäure) dagegen bot ausserordentliche Schwierigkeiten und ist erst in jüngster Zeit gelungen. Infolgedessen wusste man auch lange nichts über die Konstitution jener Atomkomplexe, welche diese Pyridinderivate liefern, und bezeichnete sie nach Skraup[2]) kurz als die „zweite Hälfte" der Chinaalkaloide; wir werden aus folgendem sehen, es sind dies die Atomkomplexe $(C_{10}H_{16}NO)'$, welche im Cinchonin mit dem Chinolinrest $(C_9H_6N)'$, im Chinin mit dem p-Methoxychinolinrest $(CH_3.O.C_9H_5N)'$ verknüpft sind.

[1]) Zd. H. Skraup, Ann. d. Chem. **197**, 352 u. 374; **201**, 291; Zd. H. Skraup, Wien. Monatsh. **9**, (1888) 783; **10** (1889) 51; **16** (1895) 159; **17** (1896) 365.

[2]) Wien. Monatsh. **9**, 783.

Die Konstitution der „Chinolinhälfte" des Chinins und Cinchonins.

Die Lösung der Frage nach der Konstitution der „Chinolinhälfte" gipfelt in folgendem:

1. Das Cinchonin liefert bei energischer Oxydation neben anderen Produkten 50 % sogenannte *Cinchoninsäure.* Diese ist nichts anderes als γ-Chinolincarbonsäure

COOH

N

Cinchoninsäure.

Es folgt daraus, dass das Cinchonin ein γ-Derivat des Chinolins ist, d. h. ein Chinolin, das in der γ-Stellung eine Seitenkette besitzt, die bei der Oxydation die Carboxylgruppe liefert. Diese Seitenkette enthält das Hydroxyl des Cinchonins, denn wenn sich dieses im Chinolinring befände, so würde es sich im Oxydationsprodukt wiederfinden und man würde eine Oxycinchoninsäure statt der Cinchoninsäure erhalten.

Die Zusammensetzung dieser Seitenkette ergab sich durch Subtraktion des Chinolinradikals C_9H_6N von der Formel des Cinchonins $C_{19}H_{21}(OH)N_2$ als $C_{10}H_{15}(OH)N$. Die Struktur des Cinchonins konnte also einstweilen durch folgenden Ausdruck dargestellt werden.

$C_{10}H_{15}(OH)N$

N

2. Das Chinin liefert bei energischer Oxydation mit Chromsäure [1]) eine Säure $C_{11}H_9NO_3$, die Skraup *Chininsäure* genannt hat. Dieselbe unterscheidet sich also von der Cinchoninsäure $C_{10}H_7NO_2$ um dieselbe Grösse, um welche das Cinchonin vom Chinin verschieden ist.

Skraup bewies, dass die Chininsäure nichts anderes ist als p-Methoxycinchoninsäure

[1]) Skraup, Wien. Monatsh. **2**, 591; **4**, 695; **12**, 1106; **16**, 2684.

COOH

$-OCH_3$

N

Chininsäure.

Daraus war zu schliessen, dass das **Chinin p-Methoxycinchonin** ist, und dass sein Methoxyl das p-Wasserstoffatom der Chinolingruppe ersetzt, welche beim Cinchonin durch Oxydation die Cinchoninsäure liefert; das Chinin war also wiederzugeben durch das Formelbild

$C_{10}H_{15}(OH)N$

$-OCH_3$

N

Die Oxydationsprodukte der „zweiten Hälfte" sind beim Cinchonin und beim Chinin die gleichen Pyridinderivate. Damit war festgestellt, dass die zweite Hälfte vom Chinin dieselbe Konstitution hat wie die des Cinchonins, dass also der chemische Unterschied beider Alkaloide auf die angeführte Differenz — dass **das Cinchonin ein Derivat des Chinolins, das Chinin ein Abkömmling des Paramethoxychinolins** ist — reduziert bleibt.

Von Bedeutung für die Erkenntnis der Chinabasen sind auch noch gewisse Zwischenformen der Oxydation, die sogenannten „Tenine" geworden.

Die allererste Spaltung des Cinchonins durch Caventou und Willm[1]) lieferte das *Cinchotenin.* Späterhin fand Skraup[2]), dass die Bildung des Cinchotenins durch Oxydation des Cinchonins vermittelst Kaliumpermanganat nach der Gleichung

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_{19}H_{22}N_2O} + O_4 = \underset{\text{Cinchotenin}}{C_{18}H_{20}N_2O_3} + \underset{\text{Ameisensäure}}{CH_2O_2}$$

unter Abspaltung von Ameisensäure verläuft.

---

[1]) Ann. d. Chem. Spl. 7, 249.

[2]) Ann. d. Chem. 197, 181, 376.

In ganz analoger Weise spaltet auch Chinin Ameisensäure ab, wenn es mit Chamäleon oxydiert wird [1]) und geht in die entsprechende Verbindung, das *Chitenin*, über.

$$\underset{\text{Chinin}}{C_{20}H_{24}N_2O_2} + O_4 = \underset{\text{Chitenin.}}{C_{19}H_{22}N_2O_4} + CH_2O_2$$

Die Beziehungen zwischen Cinchonin und Cinchotenin sind folgende: Das Cinchotenin gibt, mit Chromsäure oxydiert, Cinchoninsäure und dies beweist, dass es durch Veränderungen entstanden ist, welche mit der sogenannten „zweiten Hälfte" des Cinchonins vorgegangen sind. Die Hydroxylgruppe des Cinchonins ist im Cinchotenin noch enthalten und bedingt die sauren. Eigenschaften des letzteren nicht. Dieselben rühren vielmehr von einer Carbohydroxylgruppe her.

Da das Cinchonin überhaupt bloss ein Sauerstoffatom besitzt und dieses als Hydroxyl, welches in das Cinchotenin mit übergeht, kann das Carboxyl in keiner anderen Art als durch Oxydation eines Restes entstanden sein, der bloss Kohlenstoff und Wasserstoff enthält.

Ueber diesen Rest geben nach Skraup [2]) folgende Thatsachen Aufschluss.

Cinchonin hat die Fähigkeit, Halogenwasserstoff zu addieren, Cinchotenin aber nicht mehr. Bei Bildung des Carboxyls ist daher eine Gruppe verloren gegangen, welche als ungesättigte reagierte. Da bei der Zerstörung dieser Gruppe nur ein Carboxyl gebildet und ein Kohlenstoffatom in Form von Ameisensäure losgelöst wird, ferner das Cinchotenin in Cincholoiponsäure übergehen kann, welche als ringförmig geschlossen angesehen werden muss, ist diese Gruppe als Seitenkette aufzufassen, und in Berücksichtigung all dessen kommt man dazu, im Cinchonin eine Vinylgruppe anzunehmen; dieselbe zerfällt bei der Oxydation an der doppelten Bindung unter Abspaltung von Ameisensäure und nimmt bei Additionsprozessen Halogenwasserstoff auf.

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_{17}H_{18}N_2{<}^{CH=CH_2}_{OH}} \qquad \underset{\text{Cinchotenin.}}{C_{17}H_{18}N_2{<}^{COOH}_{OH}}$$

Der Schluss, der hier für das Cinchonin abgeleitet worden ist, kann auf Grund experimentellen Materials (Ueberführung in Chitenin) auch für das Chinin gezogen werden.

---

[1]) Ann. d. Chem. **199**, 348.

[2]) Wien. Monatsh. **16**, 162.

Er wird auch bestätigt durch neuere Untersuchungen von Königs, die im folgenden noch zu besprechen sind, und solche von v. Miller, welch letzterer im Cinchonin durch refraktometrische Untersuchungen [1]) eine Vinylgruppe nachgewiesen hat.

In Uebereinstimmung damit steht die Addition von 2 Bromatomen [2]), einem Molekül Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff [3]) an Chinin und Cinchonin.

Die Konstitution der zweiten Hälfte des Chinins und Cinchonins.

Sehr wichtige Aufschlüsse über die Konstitution der „zweiten Hälfte" der Chinabasen hat Königs beigebracht durch das Studium jener Produkte, welche ihm die Hydrolyse des Cinchens und Chinens lieferte.

Das *Cinchen* $C_{19}H_{20}N_2$ ist die Anhydroverbindung des Cinchonins ($C_{19}H_{22}N_2O$), das *Chinen* $C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2$ die Anhydroverbindung des Chinins $C_{19}H_{21}(OCH_3)N_2O$.

Beide Verbindungen zeigen in mancher Beziehung eine weit grössere Reaktionsfähigkeit als die Pflanzenbasen selbst, aus welchen sie durch successive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und alkoholischem Kali gewonnen werden [4]).

Hydrolytische Spaltungen des Cinchens und Chinens [5]).

Je nach den Versuchsbedingungen lassen sich das Cinchen und Chinen unter Aufnahme von Wasser nach zwei durchaus verschiedenen Richtungen spalten.

1. Bei längerem Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure nehmen die Anhydrobasen ein Molekül Wasser auf und spalten ein Molekül Ammoniak ab. Dabei gehen sie über in Derivate des γ-Phenylchinolins, welche Königs und Comstock als *Apocinchen* und *Apochinen* bezeichnet haben.

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_{19}H_{20}N_2} + H_2O = \underset{\text{Apocinchen}}{C_{19}H_{19}NO} + NH_3$$

$$\underset{\text{Chinen}}{C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2} + H_2O + HBr = \underset{\text{Apochinen.}}{C_{19}H_{19}NO_2} + NH_3 + CH_3Br$$

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1063.

[2]) Comstock und Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 2853; **20**, 2510.

[3]) Zorn, Journ. prakt. Chem. (VIII), 279; Hesse, Ann. d. Chem. **174**, 340 u. **205**, 314; Skraup, Ann. d. Chem. **201**, 324. Julius, Wien. Monatsh. VI, 750.

[4]) Königs und Comstock, Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1984; **18**, 1219.

[5]) Ebenda **25**, 1541; **27**, 900.

2. Erhitzt man dagegen Cinchen oder Chinen mit 25 %iger Phosphorsäurelösung unter Druck, so zerfallen die Basen, wie ebenfalls Königs gefunden hat, unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser in *Lepidin* resp. p-Methoxylepidin einerseits und andererseits in ein Produkt, welches von Königs *Merochinen* genannt wurde, da es einen Teil des Chinenmoleküls enthält.

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_{19}H_{20}N_2} + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_{10}H_9N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}$$

$$\underset{\text{Chinen}}{C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2} + 2H_2O = \underset{\text{p-Methoxylepidin}}{C_{10}H_8(OCH_3)N} + \underset{\text{Merochinen.}}{C_9H_{15}NO_2}$$

Das Studium des Merochinens hat insbesondere wichtige Aufschlüsse über die Konstitution der zweiten Hälfte der Chinabasen geliefert.

Auch der Abbau des Apocinchens und Apochinens hat genug des Interessanten ergeben, um hier erörtert zu werden.

Konstitution des Apocinchens und Apochinens.

Königs hat für beide Verbindungen die folgenden Konstitutionsformeln aufgestellt [1]:

Apocinchen = γ-o-Oxydiäthylphenylchinolin

Apochinen

fussend auf die Resultate, welche die Oxydation der Verbindungen ergab.

[1] Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 901.

Abbau des Apocinchens zu γ-, o-Oxyphenylchinolin.

Das Apocinchen konnte Königs schrittweise oxydieren [1]) zu

$$C_9H_6N.C_6H_3\begin{cases}C_2H_5\\CO_2H\\OC_2H_5\end{cases} \qquad C_9H_6N.C_6H_2\begin{cases}CH-CH_3\\CO.O\\OC_2H_5\end{cases}$$

Aethylapocinchensäure — Lacton der Aethylapocinchenoxysäure

$$C_9H_6N.C_6H_2\begin{cases}CO_2H\\CO_2H\\OC_2H_5\end{cases}$$

Chinolinphenetholdicarbonsäure.

Die letztgenannte Säure vermag leicht ein inneres Anhydrid zu bilden, enthält demnach die beiden Carboxyle in der Orthostellung. Da dieselben aus den beiden Aethylgruppen des Apocinchens hervorgegangen sind, so ergibt sich die Anwesenheit zweier direkt benachbarter Aethyle im Apocinchen, die dem ausserhalb des Chinolinrestes befindlichen Benzolrest eingefügt sein müssen.

Die *Aethylapocinchensäure* spaltet, mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure gekocht, Kohlensäure und Bromäthyl ab, indem sie in *Homoapocinchen* übergeht. *Aethylhomoapocinchen* wird mit Braunstein und Schwefelsäure zu *Aethylhomoapocinchensäure* oxydiert. Erhitzt man das Silbersalz derselben, so entsteht γ-*Chinolinphenetol*, welches mit Bromwasserstoffsäure das γ-*Chinolinphenol* liefert. Dasselbe erwies sich identisch mit einem synthetisch dargestellten Oxychinolin [2])

$$C_9H_6N.C_6H_2\begin{cases}C_2H_5\\CO_2H\\OC_2H_5\end{cases} \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_3<\begin{matrix}C_2H_5\\OH\end{matrix} \longrightarrow$$

$$C_9H_6N.C_6H_3<\begin{matrix}C_2H_5\\O.C_2H_5\end{matrix} \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_3<\begin{matrix}COOH\\OC_2H_5\end{matrix} \longrightarrow$$

$$C_9H_6N.C_6H_4.OC_2H_5 \longrightarrow C_9H_6N.C_6H_4OH.$$

---

1) Ebenda **26**, 718.

2) *Aufbau des γ-, Ortho-Oxyphenylchinolins* (Besthorn und Jaeglé, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 3035).

Diese Synthese setzt die Synthese der Salicylsäure voraus.

Salicylsäurediäthylester (1), Essigester und Natrium geben *o-Aethoxybenzoylessigester* (2), der durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in *o-Aethoxyacetophenon* (3) übergeht. Letzteres wird bei der Behandlung mit Essigester und trockenem Natriumäthylat in *o-Aethoxybenzoylaceton* (4) umgewandelt, aus dem beim Erwärmen mit Essigsäure und Anilin *o-Aethoxybenzoylacetonmonanil* (5) entsteht. Behandelt man das Anil mit konzentrierter Schwefelsäure, so kondensiert

Somit ist der Zusammenhang des Apocinchens mit dem Phenylchinolin sicher nachgewiesen und zugleich festgestellt, dass das Hydroxyl sich in der Orthostellung zur Bindestelle des Phenolrestes mit dem Chinolinrest befinden muss.

Das Apocinchen ist daher sehr wahrscheinlich, wie vorstehend formuliert, γ-, *2-Oxy-4,5-Diäthylphenylchinolin* und das Apochinen demgemäss γ-, *2-Oxy-4,5-Diäthylphenylmethoxychinolin.*

Die relative Stellung der beiden Aethyle zum Hydroxyl ist noch

---

es sich zu γ-, *o-Aethoxyphenylsulfosäurechinaldin* (6). Durch Kochen der Solfosäure mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure wird das γ-, *o-Oxyphenylchinaldin* (7) erhalten, dessen *Benzylidenverbindung* (8) mit Kaliumpermanganat zu γ-, *o-Oxyphenylchinaldinsäure* (9) oxydiert wird. Bei 250° spaltet sich die γ-, o-Oxyphenylchinaldinsäure in Kohlensäure und γ-, *o-Oxyphenylchinolin* (10), identisch mit dem γ-Phenylchinolin aus Apocinchen.

(1) $C_6H_4<{CO_2C_2H_5\ [1] \atop OC_2H_5\ [2]}$ ⟶ (2) $C_6H_4<{CO.CH_2.CO_2C_2H_5 \atop OC_2H_5}$ ⟶

(3) $C_6H_4<{CO.CH_3 \atop O.C_2H_5}$ ⟶ (4) $C_6H_4<{CO.CH_2.COCH_3 \atop OC_2H_5}$

(5) $C_6H_4OC_2H_5$; CO; $C.H_2$; $C.CH_3$; N ⟶ (6) $C_6H_3\{{SO_3H \atop OC_2H_5}$; C; CH; $C.CH_3$; N ⟶

(7) C_6H_4OH; C; CH; $C.CH_3$; N ⟶ (8) C_6H_4OH; C; CH; $C.CH:CH.C_6H_5$; N ⟶

(9) C_6H_4OH; C; CH; $C.CO_2H$; N ⟶ (10) $C_6H_4[^2]OH$; C; CH; CH; N

nicht sicher bewiesen, doch spricht zu Gunsten vorstehender Annahme das Verhalten eines Amidoderivates des Apocinchens.

Das beim Apocinchen gewonnene, experimentelle Material gestattet Rückschlüsse auf die Konstitution des Apochinens, weil das letztere in das erstere übergeführt werden kann. Erhitzt man Apochinen mit Chlorzinkammoniak und Salmiak auf 250°, so wird nur das im Chinolinrest befindliche Hydroxyl durch die Amidogruppe vertreten. Das resultierende Amidoapochinen kann durch die Diazoverbindung in Apocinchen übergeführt werden.

Somit lässt sich das Apocinchen sowohl aus dem Cinchen als auch aus dem Chinen gewinnen. Ferner liefern Cinchen und Chinen auch beim Erhitzen mit Phosphorsäurelösung neben Lepidinbasen dasselbe Produkt, das Merochinen. Die Gleichheit der schliesslich bei der Hydrolyse resultierenden Produkte zeigt also wiederum, welch nahe Beziehungen zwischen Cinchonin und Chinin obwalten.

Die Konstitution von Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure[1]).

Königs konnte Merochinen ausser durch Hydrolyse von Cinchen und Chinen auch durch direkte Oxydation des Cinchonins mittels Chromsäure erhalten. Das Merochinen lässt sich weiter mit eiskalter, schwefelsaurer Kaliumpermanganatlösung oxydieren zu Cincholoiponsäure, die von Skraup auch durch direkte Oxydation von Cinchonin und Chinin gewonnen wurde.

$$\underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2} + O_4 = \underset{\text{Cincholoiponsäure}}{C_8H_{13}NO_4} + \underset{\text{Ameisensäure.}}{CH_2O_2}$$

Aus der letzten Verbindung erhielt Skraup durch vorsichtige Oxydation mit Chamäleonlösung sehr geringe Mengen von *Loiponsäure.* Hienach würden also Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen der „zweiten Hälfte" des Cinchonins darstellen. Königs formuliert die Verbindungen wie folgt:

```
        CH2—COOH                    CH2.COOH
        CH                          CH
       /  \                        /  \
  H2C      CH.CH:CH2         H2C      CH.COOH
   |        |                 |        |
  H2C      CH2               H2C      CH2
      \  /                       \  /
       NH                         NH
    Merochinen              Cincholoiponsäure
```

[1]) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 904, 1501; **28**, 1986, 3150; **30**, 1326, 1332; Skraup, ebenda **28**, 15; Wien. Monatsh. **17**, 365.

COOH
CH
H_2C CH.COOH
H_2C CH_2
NH

Loiponsäure.

W. v. Miller[1]) und Rohde leiten für das Merochinen die recht ähnliche Formel

H_3C—C—COOH
H_2C CH.CH:CH_2
H_2C CH_2
NH

ab.

Das Vorhandensein der Carboxyle sowie der Imidogruppen in diesen Verbindungen wurde durch die Darstellung von Aethern sowie durch die Bildung und Eigenschaften der Nitrosamine und Acetylderivate erwiesen. Nicht ganz sicher ist die Stellung des Carboxyls im Merochinen und in der Cincholoiponsäure, doch ist die in der γ-Stellung angenommene Gruppe COOH ausserordentlich wahrscheinlich.

Die Annahme, dass den Verbindungen ein Pyridinkern zu Grunde liegt, stützte sich zunächst auf die Bildung von γ-*Methyl*-β-*Aethylpyridin* aus dem Merochinen beim Erhitzen mit salzsaurer Sublimatlösung[2]), und ferner auf die Ueberführung der Cincholoiponsäure in γ-*Methylpyridin* mittels konzentrierter Schwefelsäure[3]).

Der am meisten stichhaltige Grund für das Vorhandensein eines Pyridinkernes ist von Königs an der Loiponsäure erbracht worden. Sie lässt sich durch Erhitzen mit Kali überführen in eine isomere Säure, welche sich identisch erwies mit einer synthetisch darstellbaren *Hexahydrocinchomeronsäure(Piperidin*-β-γ-*Dicarbonsäure)*[4]). Die Loiponsäure ist demnach nichts anderes als eine labile Form der Hexahydrocinchomeronsäure, welche durch Erhitzen mit Alkali in die stabile Form übergeht.

Die Reaktionen des Merochinens bestätigen auch wieder die An-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1060.
[2]) Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1501.
[3]) Skraup, Wien. Monatsh. **17**, 368.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1328.

nahme einer Vinylseitenkette in der „zweiten Hälfte“ der Chinabasen. Für das Vorhandensein einer solchen im Merochinen sprechen folgende Thatsachen. Das Merochinen ist eine ungesättigte Verbindung, denn es addiert leicht Brom. Da es nun bei weiterer Oxydation in Cincholoiponsäure übergeht, stammt es wie diese von einem sechsfach hydrierten Pyridin ab, und somit muss die ungesättigte Gruppe des Merochinens einer Seitenkette angehören. Als solche ergibt sich eine Vinylgruppe, wenn man weiter in Betracht zieht, dass das Merochinen ausser dem Piperidinring noch ein Methyl und ein Carboxyl besitzt. Die Gewinnung eines Aethylmethylpyridins aus dem Merochinen ist wahrscheinlich so zu erklären, dass bei dieser tief eingreifenden Reaktion die Doppelbindung aus der Seitenkette in den Ring gewandert ist und die Vinyl- in eine Aethylverbindung sich umgelagert hat.

Die Untersuchungen über Merochinen, Cincholoipon, Cincholoiponsäure und Loiponsäure haben also für die Erkenntnis der Konstitution des Cinchonins und Chinins folgendes ergeben:

Von den zehn Kohlenstoffatomen „der zweiten Hälfte“ der Chinabasen gehören fünf einem Piperidinkern an, zwei einer Vinylgruppe, eines ist in einem Methylrest enthalten. Der Ort, an welchem Vinyl und Methyl in den Piperidinkern substituierend eingetreten sind, ist bestimmt.

Die Spaltung des Apocinchens und Apochinens in Lepidin bezw. Methoxylepidin einerseits und in Merochinen andererseits führt zu dem Schluss, dass ein weiteres Kohlenstoffatom der zweiten Hälfte (das der (CH_3)-Gruppe im Lepidin) den Chinolinkern mit dem Piperidinkern verknüpft.

Es bleibt also von der „zweiten Hälfte“ und somit vom gesamten Molekül der Chinabasen nur noch die Bindungsweise eines Kohlenstoffatomes rätselhaft.

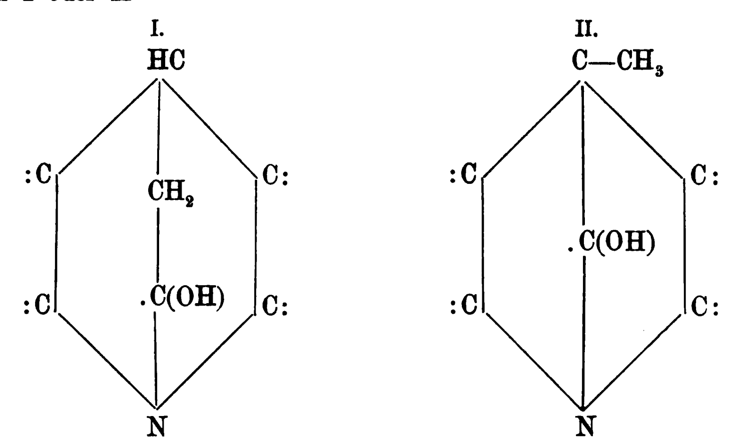
Auch über diese ist in jüngster Zeit Aufklärung gegeben worden von W. v. Miller und Rohde durch

Hydrolytische Aufspaltung des Cinchonins und Chinins[1]).

Die bei der Entstehung des Merochinens und der Cincholoiponsäure erfolgende Umwandlung eines tertiären Stickstoffs in einen solchen von sekundärem Charakter (s. p. 83) veranlasste W. v. Miller und

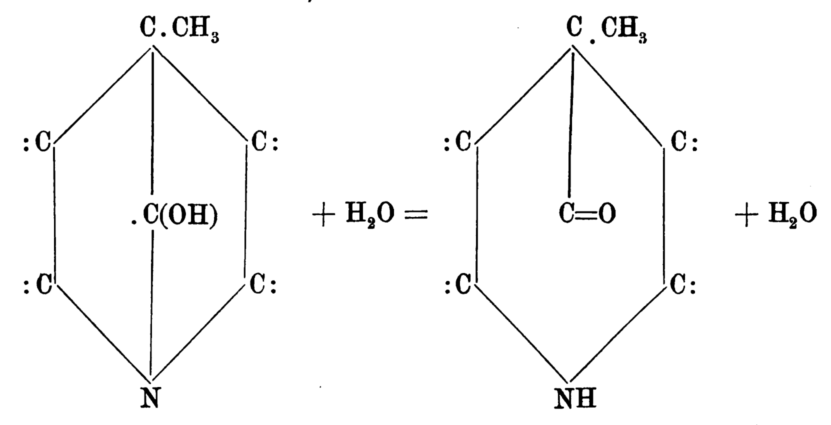
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1279, 1187; **28**, 1056.

Rohde, in der zweiten Hälfte des Cinchonins einen Kern von der Form I oder II



anzunehmen, der bei der Oxydation unter Wasseranlagerung und Herausbildung einer Imidpruppe eine Aufspaltung zwischen dem Stickstoff und dem hydroxyltragenden Kohlenstoffatom erfährt.

In der That ist nun W. v. Miller eine hydrolytische Aufspaltung in diesem Sinne bei dem Cinchonin gelungen durch Erhitzen desselben mit verdünnter Essigsäure. Sie verläuft, wenn man mit Miller die Formel II verwenden will, nach dem Bilde:



Es wird also dabei die Bindung des Kohlenstoffatomes, an dem die Hydroxylgruppe steht, mit dem Stickstoffatom gelöst, das sich dabei in eine Imidogruppe verwandelt, während die C(OH)-Gruppe in eine Ketongruppe übergeht. Im Spaltungsprodukte sind das Ketonsauerstoffatom (Hydrazonbildung) und die Imidgruppe (Methylierung) nachgewiesen worden.

Auch bei anderen, dem Cinchonin nahestehenden Verbindungen wurde eine analoge Spaltung durchgeführt, und es kann die Brücken-Kohlenstoff-Stickstoffbindung durch Kochen der Chinaalkaloide mit verdünnter Essigsäure ganz allgemein ohne Zerfall des Moleküls gelöst werden.

In physiologischer Hinsicht bewirkt die Lösung dieser Bindung eine so erhebliche Aenderung der Eigenschaften, dass sie nach Miller geradezu als das eigentlich charakteristische Moment der Chinaalkaloide erscheint.

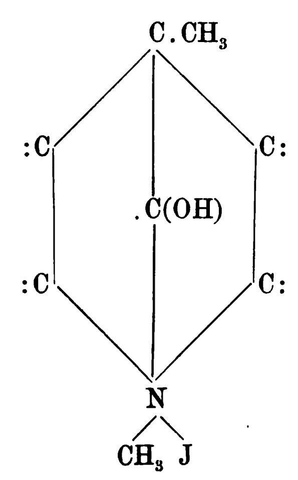
Das Aufspaltungsprodukt des Cinchonins z. B., *Cinchotoxin* [1]) (Schmp. 58 bis 60 °) genannt, hat jede antipyretische Eigenschaft verloren, dafür aber an Giftigkeit ausserordentlich zugenommen.

Das Cinchotoxin gibt ein Methylderivat, dessen Jodmethyladditionsprodukt mit dem Jodmethylat des sogenannten Methylcinchonins identisch ist.

Das sogenannte *Methylcinchonin* wird durch Addition von Jodmethyl an Cinchonin und Abspaltung von Jodwasserstoff erhalten (Claus und Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 2292).

Diese Bildungsweise des Methylcinchonins lässt sich mit der oben für die „zweite Hälfte" der Chinaalkaloide angenommenen Formel in einfacher Weise erklären.

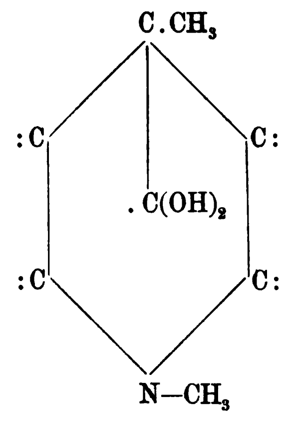
Der Komplex



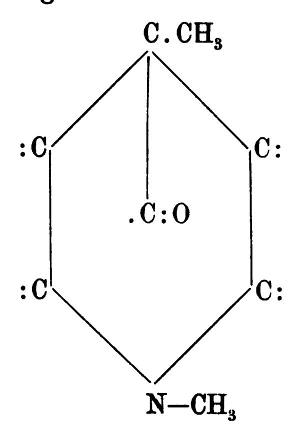
geht bei der Hydrolyse unter Anlagerung von Wasser und Abspaltung von Jodwasserstoff über in

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 1058. Die ebenfalls von Miller dargestellte, analoge Verbindung aus Chinin ist demgemäss *Chinotoxin* genannt worden.

Mit Cinchotoxin höchst wahrscheinlich identisch ist das in seinen konstitutionellen Beziehungen zu Cinchonin bisher unerkannte *Cinchonicin*, welches



welch letzterer Ausdruck gleichbedeutend ist mit



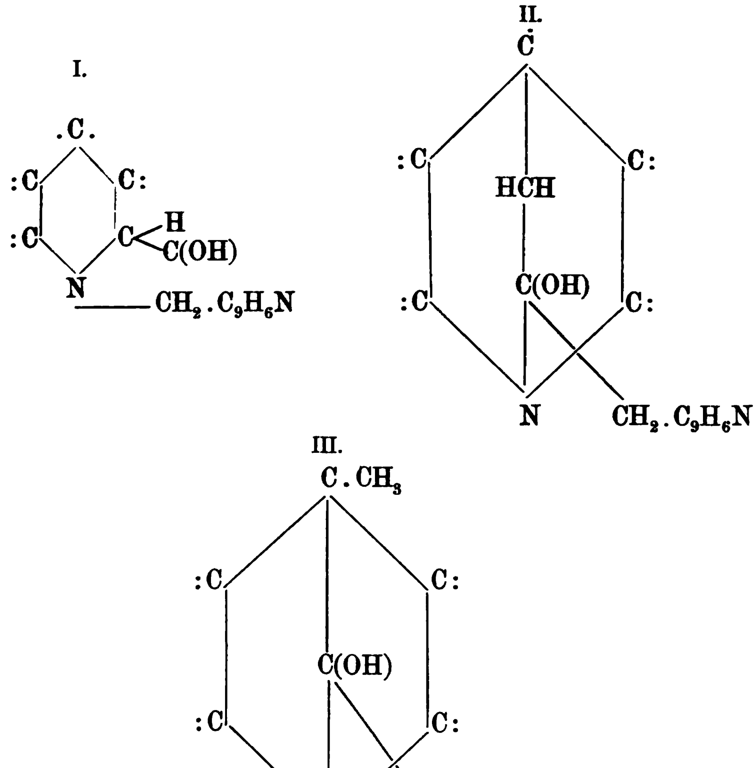
In der That hat sich im Methylcinchonin ein Ketonsauerstoff nachweisen lassen.

Daraus ergibt sich dann weiter die Forderung, dass das an Stickstoff gebundene, hydroxyltragende Kohlenstoffatom des Cinchonins mit zwei Kohlenstoffatomen verknüpft ist. Formeln, welche den Uebergang des Cinchonins in Cinchotoxin unter Zugrundelegung dieser Bedingung zu veranschaulichen vermögen, lassen sich eine ganze Reihe konstruieren. Berücksichtigt man aber die Nachbarstellung der Carb-

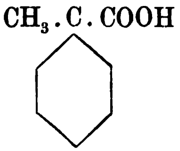
---

vor längerer Zeit von Pasteur (Jahresber. d. Chem. **1858**, 473) durch Schmelzen von Cinchoninsalzen — am besten von Bisulfat — gewonnen wurde und seitdem mehrfach (Howard, Soc. **25**, 102; Hesse, Ann. d. Chem. **178**, 253) bearbeitet worden ist. Wichtig für die Konstitution des Cinchonicins und damit auch für die des Cinchotoxins ist der von Skraup und Würstl resp. Pum geführte Nachweis, dass Cinchonicin bei der Oxydation Cincholoiponsäure gibt (Wien. Monatsh. **10**, 226).

oxylgruppen in der Cincholoiponsäure, sowie die Spaltung des Cinchens in Lepidin und Merochinen, so dürften von diesen nur die folgenden drei in Betracht kommen:



v. Miller gibt der Formel III den Vorzug. Denn er nimmt für das Merochinen, um die Abspaltung von Kohlensäure gut erklären zu können, die Formel



an (vergl. p. 83), welche in leicht verständlicher Weise auf das Schema III zurückleitet.

Formel I erklärt zwar ebensogut die Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem Merochinen, führt aber nicht zu der von Königs für das Apocinchen befürworteten Formel, sondern zu einem isomeren Körper.

Konstitution des Chinins und Cinchonins.

Als Gesamtergebnis der im vorstehenden skizzierten Untersuchungen auf dem Gebiete der Chinaalkaloide lassen sich also nach W. v. Miller und Rohde für das Cinchonin und Chinin folgende Formeln aufstellen:

$C-CH_3$

$CH_2=CH>C$ (H) CH_2

$C(OH)$

H_2C CH_2

CH_2

N

C CH

HC C CH

HC CH

C

N CH

Cinchonin

$C-CH_3$

$CH_2=CH>C$ (H) CH_2

$C(OH)$

H_2C CH_2

CH_2

N

C CH

HC C $C-OCH_3$

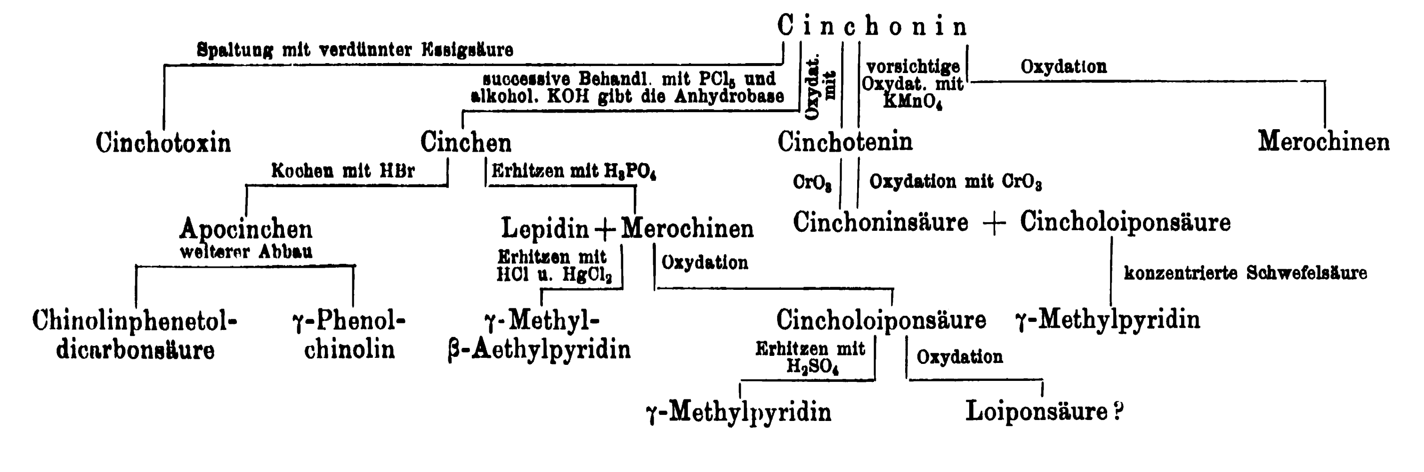
HC CH

C

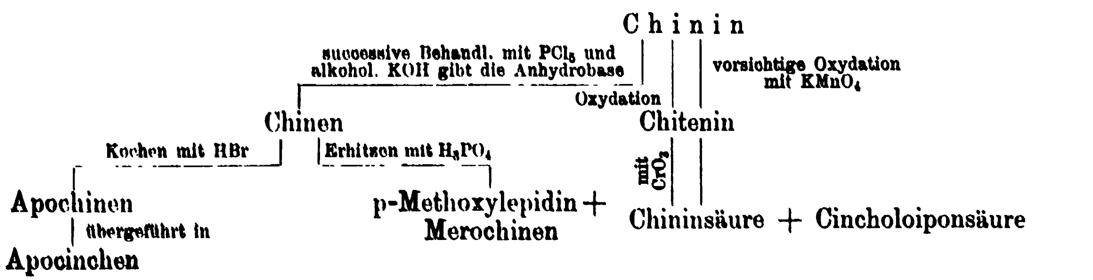
N CH

Chinin.

Abbau des Cinchonins.



Abbau des Chinins.



Unsicher ist in diesen Formeln die Stellung des Methyls im Piperidinkern, das ebensogut auch als Methylengruppe zwischem dem γ-Kohlenstoff und dem der Gruppe (—C(OH)—) eingegliedert sein kann; man gelangt zu dieser Formulierung, wenn man die von Königs befürworteten Formeln des Merochinens und der Cincholoiponsäure (p. 82) annimmt, in denen ja kein isoliertes Methyl, sondern ein Essigsäurerest vorhanden ist.

Diese Fragen, welche sich um die letzten Zweifel über die Konstitution des Chinins und Cinchonins drehen, lassen sich zur Zeit noch nicht beantworten.

Einen Ueberblick über die wichtigsten Ergebnisse, welche das Studium des Cinchonins und Chinins geliefert hat, und die zur Aufstellung obiger Konstitutionsformeln führten, gibt die Zusammenstellung p. 90.

Alkaloide der Strychnosarten.

Die Strychnosarten enthalten drei Alkaloide: Das Strychnin, das Brucin und das Curarin. Ueber die beiden ersteren liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Das Curarin dagegen ist noch sehr wenig erforscht und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Strychnin.

Das Strychnin wurde 1818 von Pelletier und Caventou[1]) in der Ignatiusbohne (dem Samen von Strychnos Ignatii) aufgefunden; es kommt sonst noch in den Krähenaugen (Brechnüssen, den Samen der Früchte von Strychnos nux vomica), in Upas Tieuté, dem Extrakte von Strychnos Tieuté, im Lignum colubrinum vor.

Bildet rhombische Säulen, die nach den Angaben von Beckurts[2]) bei 265° schmelzen (früher wurde der Schmelzpunkt zu 285° angenommen). Es ist in Wasser fast unlöslich, besitzt einen sehr bitteren Geschmack und ist eines der heftigsten bekannten Gifte.

Das Strychnin besitzt die von Regnault ermittelte Formel $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Es bildet trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit einem Aequivalent Säure beständige Salze.

---

1) Ann. chim. phys. (2), **10**, 142; **12**, 113, 218; **20**, 54; **26**, 44.

2) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 1235; Archiv d. Pharm. **228**, 313.

Der Abbau des atomreichen Moleküls ist mehrfach in Angriff genommen worden, sowohl durch Oxydation als durch Erhitzen mit Zinkstaub und durch Destillation mit Alkalien und alkalischen Erden. Indessen haben die dabei erlangten Resultate bis jetzt keinen sicheren Aufschluss gegeben, weder über die Art der Kohlenstoffverkettung noch über die Rolle der Sauerstoff- und Stickstoffpaare des Moleküls. Nur die nächsten Umwandlungsprodukte des Strychnins sprechen dafür, dass das eine Stickstoffatom einem hydrirten Chinolin- oder Indolring angehört und seinen basischen Charakter durch Verbindung mit einer CO-Gruppe eingebüsst hat.

Die Versuche der Destillation mit Zinkstaub, Kali, Natronkalk und Kalk führten zu einigen wohlcharakterisierten Produkten bekannter Konstitution, wie β-Methylpyridin[1]), Skatol[2]), Carbazol[3]), Aethylamin[4]). Aber diese Substanzen entstehen meist in so geringer Menge, dass sich aus ihrem Auftreten kein bindender Schluss ziehen lässt für die Beurteilung der Natur des Ausgangsmaterials.

In neuerer Zeit ist das Strychnin eingehend von J. Tafel untersucht worden. Er studierte insbesondere die Einwirkung von Jodmethyl auf Strychnin und seine Derivate[5]), die Reduktion des Strychnins und seiner Derivate[6]) und das Verhalten des Strychnins gegen Salpetersäure[7]).

Diese Untersuchungen haben über die Konstitution des Strychnins viele bemerkenswerte Aufschlüsse gegeben, die wir in nachfolgendem zusammenfassen wollen.

Die Methylierungsprodukte des Strychnins und seiner Derivate.

Das Strychnin ist eine tertiäre Base, addiert deshalb nur ein Molekül Jodmethyl unter Bildung des Strychninjodmethylates $C_{21}H_{22}N_2O_2 . JCH_3$. Durch Behandlung desselben mit Silbersulfat und Barythydrat entsteht zunächst die Ammoniumbase $C_{21}H_{22}N_2O_2 . CH_3(OH)$, aus welcher weiter durch Umlagerung das sogenannte Methylstrychnin gebildet wird.

---

1) Stöhr, Journ. prakt. Chem. [**42**], 405.

2) Loebisch u. Schoop, Wien. Monatsh. **9**, 629; Stöhr, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 1108.

3) Loebisch u. Schoop, Wien. Monatsh. **7**, 611; **9**, 630.

4) Stöhr, Journ. prakt. Chem. **42**, 405.

5) Ann. d. Chem. **264**, 33.

6) Ebenda **268**, 229; **301**, 285.

7) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 333.

Das *Methylstrychnin* ist, im Gegensatz zum tertiären Strychnin, eine sekundäre Base. Die Natur desselben ist durch Untersuchung der Hydrate des Strychnins, insbesondere des Strychnols, aufgeklärt worden.

Das *Strychnol* entsteht bei der Behandlung des Strychnins mit alkoholischem Natron, indem dabei ein Molekül Wasser in das Strychninmolekül aufgenommen wird, so dass ihm die Formel $C_{21}H_{24}N_2O_3$ zukommt.

Die genauere Untersuchung des Strychnols hat gezeigt, dass dasselbe eine Imidogruppe und ein Carboxyl enthält, also eine Imidosäure ist. Diese Gruppen lassen sich im Strychnin selbst nicht nachweisen, entstehen also erst bei der Bildung des Strychnols durch Eintritt eines Moleküls Wasser in das Strychninmolekül. Dadurch gelangt man zur Annahme, dass im Strychnin die Gruppe (—CO—N=) enthalten sei. Dann stehen Strychnin und Strychnol in ähnlichem Verhältnis zu einander, wie Isatin und Isatinsäure. Tafel führte daher für das Hydrat des Strychnins, das Strychnol, die Bezeichnung *Strychninsäure* ein.

$$C_6H_4\begin{cases} CO - CO \\ \qquad\quad | \\ \text{———} NH \end{cases} \qquad\qquad C_6H_4\begin{cases} CO—COOH \\ NH_2 \end{cases}$$

Isatin — Isatinsäure

$$(C_{20}H_{22}NO)\begin{cases} CO \\ \; | \\ N \end{cases} \qquad\qquad (C_{20}H_{22}NO)\begin{cases} COOH \\ NH \end{cases}$$

Strychnin — Strychninsäure.

Das Vorhandensein der Imidogruppe in der Strychninsäure wird bewiesen durch den Verlauf der Methylierung, welcher auch zugleich den Beweis für das Vorhandensein eines Carboxyls in der Verbindung lieferte.

Aber noch in anderer Beziehung hat die Methylierung der Strychninsäure Aufklärung gebracht. Wird die Jodmethylstrychninsäure mit Silberoxyd behandelt, so bildet sich ein Silbersalz, das sich beim Erwärmen mit Wasser in Jodsilber und eine Base $C_{22}H_{26}N_2O_3$ zersetzt:

$$C_{21}H_{23}AgN_2O_3(CH_3J) = C_{22}H_{26}N_2O_3 + AgJ.$$

Diese Base ist nichts anderes als das sogenannte *Methylstrychnin.* Nach seiner Entstehung aus dem Silbersalz

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop J} \\ -COOAg \\ \diagdown NH \end{cases}$$

muss man demselben die Formel

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop O} \\ -CO \quad (O-CO) \\ \diagdown NH \end{cases}$$

zuschreiben; es ist also ein Betaïn (inneres Salz einer Ammoniumbase) und zwar das Methylbetaïn der Strychninsäure.

Die schon erwähnte Umlagerung des Methylstrychniniumhydroxyds in Methylstrychnin ist dann so zu erklären, dass zuerst durch Aufnahme von Wasser Strychninsäure-Methylhydroxyd entsteht, das dann wieder Wasser abspaltet.

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop OH} \\ -CO \\ \;\;| \\ \diagdown N \end{cases} \longrightarrow (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop OH} \\ -COOH \\ \diagdown NH \end{cases} \longrightarrow$$

Methylstrychninium-hydroxyd — Strychninsäure-methylhydroxyd

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop O} \\ -CO \quad (O-CO) \\ \diagdown NH \end{cases}$$

Methylstrychnin.

Wie das Jodmethylat der Strychninsäure, so bildet auch die Jodmethyl-Methyl-Strychninsäure ein Silbersalz, das sich beim Erwärmen mit Wasser zersetzt in Jodsilber und eine Base $C_{23}H_{28}N_2O_3$, das sogenannte

Dimethylstrychnin

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \ge N \lessgtr {CH_3 \atop O} \\ -CO \quad (O-CO) \\ \diagdown N-CH_3 \end{cases}$$

Es ist das Methylbetaïn der Methylstrychninsäure

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \equiv N<\begin{matrix}CH_3\\OH\end{matrix} \\ -COOH \\ -N-CH_3 \end{cases} \longrightarrow (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} \equiv N<\begin{matrix}CH_3\\O\end{matrix} \\ -CO \\ -N-CH_3 \end{cases}$$

und kann durch Behandlung des Additionsproduktes von Jodmethyl an Methylstrychnin mit Silbersulfat und Baryt erhalten werden [1]).

Das *Dimethylstrychnin* ist also ein einfaches Methylsubstitutionsprodukt des Methylstrychnins. Das letztere enthält eine Imidogruppe, welche in ersterem methyliert ist.

Dem entspricht auch das Verhalten der beiden Körper gegen salpetrige Säure. Während das Methylstrychnin damit ein Nitrosamin bildet, wird das Dimethylstrychnin in einen Nitrosokörper verwandelt, welcher ganz dem Nitrosodimethylanilin entspricht.

Die Analogie zwischen Dimethylstrychnin und Dimethylanilin erstreckt sich ferner auf die Bildung der Leukobase eines grünen Farbstoffes beim Erwärmen mit Benzaldehyd und Chlorzink und auf die Bildung eines gelben Azofarbstoffes bei Einwirkung von Diazobenzolsulfosäure.

Durch diese Beobachtungen ist erwiesen, dass die Gruppe ($=N-CH_3$) im Dimethylstrychnin, also auch die Imidogruppe im Methylstrychnin und schliesslich das Stickstoffatom der Gruppe ($=N-CO$) im Strychnin durch eine Valenz direkt mit einem Benzolkern verbunden sind, denn nur den aromatischen, tertiären Aminen sind die erwähnten Reaktionen eigentümlich.

Das Vorhandensein eines durch eine Valenz an Stickstoff gebundenen Benzolkernes folgt ferner aus dem Verhalten eines anderen Strychninderivates, der *Methylisostrychninsäure.*

Dieselbe wird leicht erhalten durch Behandlung des wasserfreien Jodhydrates der Isostrychninsäure mit Jodmethyl bei 100°. Die Isostrychninsäure ist eine der Strychninsäure isomere Verbindung, die sich von der letzteren dadurch charakteristisch unterscheidet, dass sie nicht wieder glatt in Strychninsäure zurückverwandelt werden kann. In den sonstigen Reaktionen zeigt dieselbe eine so vollkommene Analogie mit der Strychninsäure, dass die oben für Strychninsäure aufgestellte Formel

$$(C_{20}H_{22}ON)\begin{cases} -COOH \\ \equiv NH \end{cases}$$

---

[1]) Tafel, Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2835.

auch für die Isostrychninsäure Geltung haben dürfte. Die Verschiedenheit der beiden Körper und ihrer Derivate wird also in einer Verschiedenheit des Restes ($C_{20}H_{22}ON$) zu suchen sein.

Die Methylisostrychninsäure nun verhält sich in vielen Reaktionen gleich dem Dimethylstrychnin und analog den dialkylierten Anilinen[1]).

Beim Erhitzen mit Benzaldehyd und Chlorzink bildet sich der Leukokörper eines grünen Farbstoffes. Bei der Einwirkung von Diazobenzolsalzen auf die Säure entsteht ein Azofarbstoff, ähnlich dem Helianthin. Salpetrige Säure erzeugt eine grüne Nitrosoverbindung.

Wie die Methylisostrychninsäure den tertiären Anilinen, so entspricht die Isostrychninsäure selbst den Monoalkylanilinen. Das Nitrosamin der Isostrychninsäure erleidet beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure ganz glatt eine Umlagerung, wie sie auch am Nitrosamin des Methylanilins beobachtet ist, indem die Nitrosoisostrychninsäure entsteht, welche die Nitrosogruppe an dem Kern gelagert enthält.

$$(C_{20}H_{22}NO)\begin{cases} COOH \\ N-NO \end{cases} \quad \text{liefert} \quad NO-(C_{20}H_{21}NO)\begin{cases} COOH \\ NH \end{cases}$$

analog dem Uebergang von

$$\underset{\displaystyle NO}{C_6H_5-\overset{}{N}-CH_3} \quad \text{in} \quad NO-C_6H_4-NH-CH_3.$$

Diese Nitrosoisostrychninsäure ähnelt in ihrem Verhalten vielfach Nitrosoverbindungen des Tetrahydrochinolins[2]).

Es findet sich noch in verschiedenen anderen Richtungen Uebereinstimmung zwischen Derivaten des Strychnins mit solchen des Tetrahydrochinolins.

So z. B. liefern alle Strychninkörper, welche an dem mit dem Benzolkern verbundenen Stickstoffatom methyliert sind, in saurer Lösung mit geringen Mengen salpetriger Säure oder mit anderen Oxydationsmitteln eine gelbrote Farbenreaktion[3]). Ganz dasselbe Verhalten zeigt das Kairolin[4]) (Methyltetrahydrochinolin).

Ferner hat Tafel gefunden, dass die bekannte blaue Farbenreaktion, welche auftritt, wenn Strychnin in konzentrierter Schwefel-

[1]) Tafel, Ann. d. Chem. **268**, 230.
[2]) Ann. d. Chem. **268**, 231.
[3]) Ann. d. Chem. **268**, 232.
[4]) Feer und Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2389.

säure gelöst mit Oxydationsmitteln behandelt wird, eine allgemeine Reaktion der Acylaniline und Acyltetrahydrochinoline darstellt[1]).

Die Analogie von Derivaten des Strychnins mit solchen des Tetrahydrochinolins ist also eine sehr weitgehende.

Nach alledem wird man im Molekül des Strychnins einen Anilinrest, wahrscheinlich in Form einer Tetrahydrochinolingruppe, anzunehmen haben, an deren Stickstoffatom ein im übrigen noch ringförmig verkettetes Carbonyl gebunden ist, so dass also das Strychnin als ein kompliziertes Säureanilid erscheint.

Allerdings ist es bis jetzt noch nicht gelungen, durch Oxydation von Strychninderivaten einen sicher als Chinolinabkömmling charakterisierten Körper darzustellen.

Reduktionsprodukte des Strychnins und seiner Derivate[2]).

Beim Kochen des Strychnins mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor entsteht neben anderen, nicht krystallisierenden Produkten ein gut krystallisierender Körper von der Formel $C_{21}H_{26}N_2O$. Es wird also ein Sauerstoffatom des Strychnins eliminiert während Wasserstoff eintritt.

$$\underset{\text{Strychnin}}{C_{21}H_{22}N_2O_2} + 6H = \underset{\text{Desoxystrychnin.}}{C_{21}H_{26}N_2O} + H_2O$$

Die Verbindung wurde von Tafel, da sie sich im allgemeinen in ihren Reaktionen dem Strychnin ganz analog verhält, *Desoxystrychnin* genannt. Es enthält noch die Carboxylgruppe des Strychnins, also ist bei seiner Bildung das andere, dieser (CO)-Gruppe nicht angehörige Sauerstoffatom durch die Reduktion eliminiert worden.

Ferner ist festgestellt, dass das Desoxystrychnin gleich dem Strychnin neben dem mit der Carbonylgruppe verbundenen Stickstoffatom ein tertiäres enthält, dass also keines der vier bei der Reduktion eingetretenen Wasserstoffatome mit Stickstoff in Bindung steht.

$$(C_{20}H_{26})\begin{cases} \equiv N \\ -CO \\ \quad | \\ -N \end{cases} \qquad (C_{20}H_{26})\begin{cases} \equiv N \\ -COOH \\ -NH \end{cases} \qquad (C_{20}H_{26})\begin{cases} \equiv N{<}^{J}_{CH_3} \\ -CO \\ \quad | \\ -NH \end{cases}$$

Desoxystrychnin — Desoxystrychninsäure — Desoxystrychninjodmethylat.

---

[1]) Ann. d. Chem. **268**, 233; Ber. d. d. chem. Ges. **25**, 412. Die Acylaniline liefern die Farbenreaktion nur dann, wenn das zum Stickstoff in p-Stellung stehende Wasserstoffatom des Benzolkernes nicht substituiert ist.

[2]) Tafel, Ann. d. Chem. **268**, 229; **301**, 285.

Die weitere Reduktion des Desoxystrychnins gelingt auf verschiedene Weise, am besten auf elektrolytischem Wege[1]). Sie verläuft dann glatt nach der Gleichung:

$$C_{21}H_{26}N_2O + 4H = C_{21}H_{28}N_2 + H_2O.$$

Das Produkt unterscheidet sich in verschiedenen Eigenschaften vom Desoxystrychnin. Salpetrige Säure erzeugt ein gelbgrünes Nitrosoprodukt, Diazobenzolsalz einen gelben Azofarbstoff, Bittermandelöl bei Gegenwart von Zinkchlorid die Leukobase eines grünen Farbstoffes.

Diese Reaktionen bestätigen die im vorhergehenden ausgeführte Annahme, dass die Strychninderivate einen methylierten Tetrahydrochinolinring oder einen methylierten Dihydroindolring enthalten dürften.

Danach wäre im Strychnin wie im Desoxystrychnin die Atomgruppierung

CO — N (Chinolinring) resp. CO — N (Indolring)

vorhanden.

Die Reduktion des Desoxystrychnins zur sauerstofffreien Base besteht dann in der Umwandlung jener Gruppe in folgende

CH_2 — N (Chinolinring) resp. CH_2 — N (Indolring)

Auch die dem Strychnin zu Grunde liegende, sauerstofffreie Base ist von Tafel dargestellt worden. Er hat dieselbe *Strychnolin* und daher das aus Desoxystrychnin gewonnene Produkt *Dihydrostrychnolin* genannt.

---

[1]) Die Versuche über „elektrolytische Reduktion" des Strychnins werden nicht ausführlich besprochen, da sie erst vor kurzem von Tafel begonnen und noch keineswegs abgeschlossen sind.

$(C_{20}H_{22}O)$ N CO N

Strychnin

$(C_{20}H_{24})$ N CH_2 N

Strychnolin

$(C_{20}H_{26})$ N CO N

Desoxystrychnin

$(C_{20}H_{26})$ N CH_2 N

Dihydrostrychnolin.

Das Desoxystrychnin zeigt noch die spezifische Strychninwirkung, wenn auch in stark abgeschwächtem Masse.

Dagegen fehlt dem Strychnolin, sowie dem Dihydrostrychnolin jede krampferregende Wirkung. Es geht also mit dem Uebergang der Atomgruppierung

CO N in CH_2 N

die spezifische Strychninwirkung verloren.

Nun ist aber die Strychninwirkung derjenigen des Oxypiperidins (Piperidons) sehr ähnlich. Ferner beweist die Ueberführbarkeit des Strychnins in Strychninsäure sowie des Desoxystrychnins in Desoxystrychninsäure, dass in beiden Basen das Carbonyl, welches mit dem andererseits an einem Benzolkern sitzenden Stickstoffatom verbunden ist, als Glied eines Ringes vorhanden sein muss; verschiedene Versuche weisen darauf hin, dass jener Ring ein ungesättigter sei; unter Berücksichtigung dieser Argumente kommt man dazu, im Strychnin eine piperidonartige Gruppierung

CO N oder CO N

anzunehmen.

Reduziert man im Strychnin die piperidonartige Gruppe, ohne im übrigen das Molekül zu verändern, was sich durch die direkte elektrolytische Reduktion des Strychnins erreichen lässt, so gelangt man zu zwei Basen von der Formel $C_{21}H_{29}N_2O_2$ und $C_{21}H_{24}N_2O$. Die letztere derselben, *Strychnidin* genannt, steht, wie aus ihren Reaktionen zu schliessen ist, zum Strychnin $C_{21}H_{26}N_2O_2$ in demselben Verhältnis wie das Dihydrostrychnolin $C_{21}H_{26}N_2$ zum Desoxystrychnin $C_{21}H_{26}N_2O$, so dass also wirklich bei ihrer Bildung gerade dasjenige Sauerstoffatom aus dem Strychninmolekül verschwindet, welches im Molekül des Desoxystrychnins intakt ist.

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CH_2 \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array}$$

Strychnidin.

Während nun aber Strychnolin und Dihydrostrychnolin die krampferregende Wirkung des Strychnins nicht zeigen, hat sich das Strychnidin als ein heftiges, im Grade der Wirksamkeit zwischen Desoxystrychnin und Strychnin stehendes Krampfgift erwiesen. Vergleicht man die Formeln

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CO \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array} \qquad (C_{20}H_{22}O)\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CH_2 \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array}$$

Strychnin — Strychnidin

$$(C_{20}H_{26})\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CO \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array} \qquad (C_{20}H_{24})\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CH_2 \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array} \qquad (C_{20}H_{26})\begin{array}{l} /\!\!/\!\!/ N \\ \text{—} CH_2 \\ \quad | \\ \backslash\!\!\backslash N \end{array}$$

Desoxystrychnin — Strychnolin — Dihydrostrychnolin,

so lässt sich schliessen, dass die spezifische Giftwirkung des Strychnins nicht der piperidonartigen Gruppe seines Moleküls allein, sondern zum Teil der zweiten sauerstoffhaltigen Gruppe desselben zuzuschreiben ist. Wird eine dieser Gruppen durch Reduktion verändert, so tritt nur eine Schwächung der Krampfgiftwirkung ein, erst wenn beide reduziert sind, hört die Krampfgiftwirkung überhaupt auf. Vielleicht ist die eminente Wirkung des Strychnins als Rückenmarks- oder Krampfgift gerade dem Zusammentreffen zweier in diesem selben Sinne wirksamer Gruppen in seinem Molekül zuzuschreiben [1]).

---

[1]) Tafel, Ann. d. Chem. **301**, 292.

In der zweiten sauerstoffhaltigen Atomgruppe ist das Sauerstoffatom höchst wahrscheinlich in ätherartiger Bindung anzunehmen als Glied einer weiteren ringförmigen Atomgruppe. Auch das tertiäre Stickstoffatom des Strychnins muss mindestens einem Ringe angehören.

Somit weisen alle gelegentlich der Reduktion des Strychnins und seiner Derivate erhaltenen Resultate darauf hin, dass im Strychnin eine grosse Zahl ringförmiger, zum grössten Teil hydrierter Gruppen ineinander gegliedert sind.

Die umstehenden Tabellen mögen die Uebersicht über die vorstehenden Ausführungen erleichtern.

Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin und seine Derivate.

Die Einwirkung von Salpetersäure unter Ausschluss von Wasser führt zu einfachen Nitroderivaten des Strychnins [1]).

Bei kurzdauernder Behandlung mit verdünnter Salpetersäure entsteht ein gut krystallisierender Körper von der Zusammensetzung $C_{21}H_{23}N_5O_{10}$, der sich als das Nitrat einer Base $C_{21}H_{22}N_4O_7$ erwies, welche gleichzeitig saure Eigenschaften zeigt. Die Bildung des Nitrates aus Strychnin verläuft nach folgender Gleichung:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3\,HNO_3 = C_{21}H_{22}N_2O_3(NO_2)_2,\ HNO_3 + H_2O.$$

Der saure Charakter der Verbindung sowie der Umstand, dass ein gleichzusammengesetztes Nitrat mit ganz ähnlichen Eigenschaften beim Behandeln der Isostrychninsäure mit verdünnter Salpetersäure entsteht, machen es wahrscheinlich, dass jene aus Strychnin entstehende Verbindung als das Nitrat einer Dinitrostrychninsäure

$$(C_{21}H_{20}O(NO_2)_2)\begin{cases} \equiv N \\ -COOH \\ = NH \end{cases}$$

aufzufassen sei, was allerdings noch nicht positiv bewiesen ist. Das Produkt ist daher von Tafel *Dinitrostrychninhydrat* [2]) genannt worden.

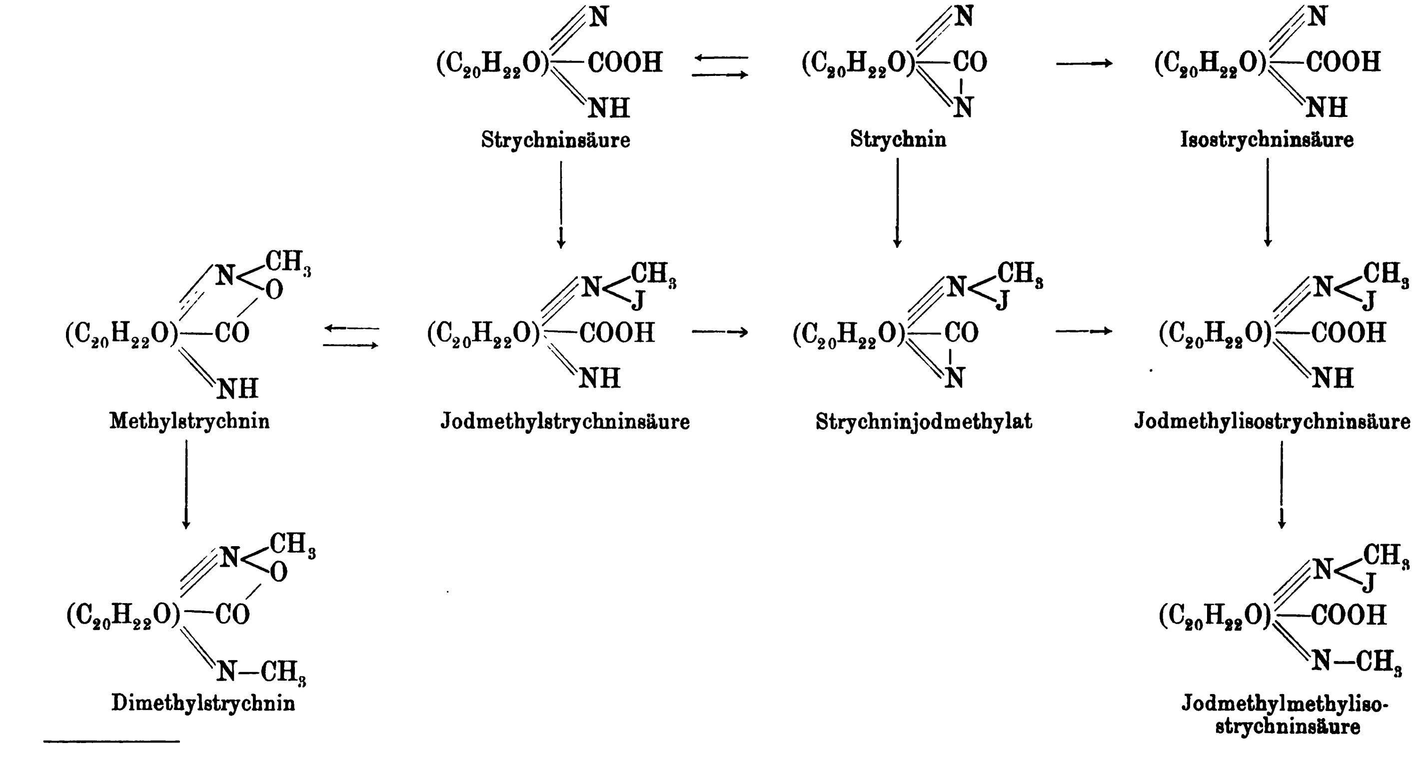
Das Nitrat dieses Dinitrostrychninhydrates stimmt in der Zusammensetzung mit dem sogenannten *Kakostrychnin* überein, welches

---

[1]) Claus u. Glassner, Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 774.

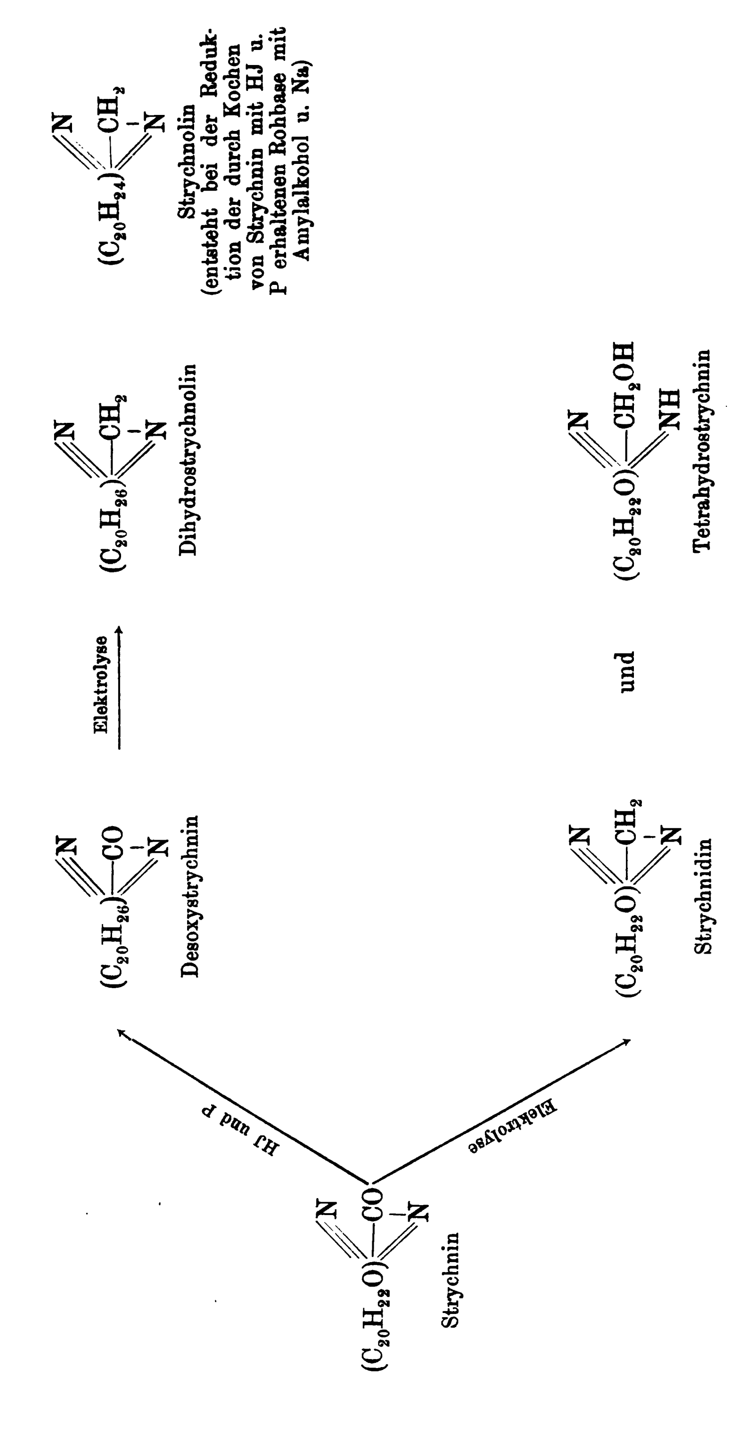
[2]) Ann. d. Chem. **301**, 332.

Tabelle der wichtigsten Methylierungsprodukte des Strychnins und seiner Hydrate[1]**.**



[1]) Man vergl. Tafel, Ann. **264**. 84.

Tabelle der Reduktionsprodukte des Strychnins.



Claus und Glassner[1]) bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin erhalten haben, und ist nach den Angaben von Tafel mit diesem identisch[2]).

Bei längerer Einwirkung von kochender 20%iger Salpetersäure[3]) auf Strychnin erhielt Tafel neben Oxalsäure und Pikrinsäure eine grössere Anzahl nitrierter Säuren, von denen eine, die gut krystallisiert und beständig ist, in reichlicher Ausbeute entsteht. Sie ist ein Oxydationsprodukt des Strychnins, hat die Zusammensetzung $C_{10}H_5N_3O_8$ und enthält zwei Nitrogruppen, denn sie liefert bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure das Hydrochlorat einer Diaminosäure $C_{10}H_9N_3O_4$. Beim Erhitzen geht sie unter Kohlensäureabspaltung in die Verbindung $C_9H_5NO_2(NO_2)_2$ über, welche *Dinitrostrychol*[4]) genannt wurde, so dass also die Carbonsäure den Namen *Dinitrostrycholcarbonsäure*[5]) $C_9H_4NO_2(NO_2)_2(CO_2H)$ erhält.

Die Zusammensetzung des Dinitrostrychols lässt unter Berücksichtigung seiner grossen Beständigkeit gegen Oxydationsmittel und seiner sonstigen Eigenschaften bezüglich seiner Konstitution nach Tafel kaum eine andere Deutung zu, als dass ein Dinitrodioxychinolin oder etwa ein Dinitrodioxyisochinolin vorliege[6]). Doch ist es bisher nicht gelungen, diese Annahme durch Ueberführung des Strychols in ein bekanntes Chinolin- oder Isochinolinderivat oder durch Versuche in synthetischer Richtung genügend zu stützen.

Brucin.

Das Brucin findet sich, häufig gemeinsam mit dem Strychnin, im Holze und in den Samen verschiedener Strychnosarten.

Es wurde 1819 von Pelletier und Caventon aus der falschen Augustura gewonnen[7]). Seine Zusammensetzung haben eingehend

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 774.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 299.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 333; Ann. d. Chem. **301**, 336.

[4]) Ann. d. Chem. **301**, 299, 343.

[5]) Ebenda p. 299, 338.

[6]) Auch die Formulierung des Dinitrostrychols nach dem Schema einer Dinitroindolcarbonsäure lässt sich nicht ganz von der Hand weisen; vergl. Ann. d. Chem. **301**, 300.

[7]) Ann. chim. phys. **10**, 142; **12**, 113, 218; **20**, 54; **26**, 44.

zuerst Liebig[1]) und Regnault[2]), dann Dollfus[3]), Strecker[4]) und Shenstone[5]) untersucht. Jetzt darf die Formel

$$C_{23}H_{26}N_2O_4$$

als festgestellt betrachtet werden.

Aus heissem Wasser krystallisiert das Alkaloid mit vier[6]), aus Alkohol mit zwei Molekülen Krystallwasser.

Die wasserhaltige Substanz schmilzt etwas über 100° in ihrem Krystallwasser. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung liegt bei 178°.

Die physiologische Wirkung des Brucins entspricht — jedoch in gemilderter Form — derjenigen des Strychnins. Es ist daher auch weniger giftig als dieses.

„Das Brucin ist ebenfalls wie das Strychnin eine einsäurige, tertiäre Base[7]).

Das gemeinschaftliche Vorkommen von Strychnin und Brucin und ihre gemeinschaftliche Eigentümlichkeit, trotz des Gehaltes an zwei Stickstoffatomen nur mit einem Aquivalent Säure beständige Salze zu bilden, führten sehr frühzeitig zu der Vermutung, dass die beiden Alkaloide nahe verwandte chemische Individuen seien[8]).

Das Brucin enthält zwei Methoxylgruppen, was durch die Zeiselsche Methode der Methoxylbestimmung erwiesen wurde[9]). Shenstone konnte durch Einwirkung von Salzsäure auf Brucin Chlormethyl abspalten, während Strychnin bei gleicher Behandlung kein Chlormethyl lieferte[10]).

Nachdem nun die Formel des Strychnins einwandsfrei zu $C_{21}H_{22}N_2O_2$ festgestellt ist, also die Differenz der Formeln von Strychnin und Brucin $C_2H_4O_2$ beträgt, gewann die Vermutung an Wahrscheinlichkeit, dass das Brucin nichts anderes sei als das Dimethoxylstrychnin. Diese Auffassung ist zwar auch jetzt noch nicht bewiesen und gründet sich noch immer in der Hauptsache auf das häufige gemeinschaftliche

---

[1]) Ann. d. Chem. **26**, 20.

[2]) Ebenda 41.

[3]) Ann. d. Chem. **65**, 220.

[4]) Ebenda **91**, 87.

[5]) Journ. chem. Soc. **39**, 456.

[6]) Moufang u. Tafel erhielten in einem Falle beim Umkrystallisieren des Alkaloids aus heissem Wasser eine Krystallisation, welche nur zwei Moleküle Wasser enthielt (Ann. d. Chem. **304**, 25).

[7]) Regnault, Ann. d. Chem. **26**, 21.

[8]) Liebig, Ann. d. Chem. **26**, 42.

[9]) Wien. Monatsh. **6**, 989.

[10]) Journ. chem. Soc. **43**, 101.

Vorkommen der beiden Alkaloide in einer und derselben Pflanze und auf die gleichartige physiologische Wirkung. Immerhin haben die Untersuchungen über das Brucin einige bemerkenswerte Beiträge zur Konstitutionsfrage desselben geliefert.

Die erwähnte blaue Farbenreaktion, welche Strychnin gibt, wenn es in konzentrierter Schwefelsäure mit Oxydationsmitteln behandelt wird, tritt beim Brucin nicht auf [1]).

Nachdem nachgewiesen ist, dass Acylaniline diese Farbenreaktion nur dann liefern, wenn das zum Stickstoff in p-Stellung stehende Wasserstoffatom des Benzolkernes nicht substituiert ist (s. p. 97 Anmerk. 1), erklärt sich dieser scheinbare Widerspruch, wenn man annimmt, dass im Brucinmolekül das eine der beiden Methoxyle jene p-Stellung innehabe.

Beim Schmelzen des Brucins mit Aetzkali erhielt Ochsner [2]) β-Lutidin, γ-Cutidin, α-Collidin, β-Collidin und Tetrahydrochinolin. Wir möchten aus dieser für Konstitutionsbestimmungen wohl zu brutalen Reaktion keinen weiteren Schluss ziehen.

Nach den im vorstehenden erörterten Untersuchungen von Tafel [3]) erscheint das Strychnin als ein kompliziertes Säureanilid. Um die Auffassung des Brucins als Dimethoxylstrychnin auf ihre Berechtigung zu prüfen, haben Moufang und Tafel [4]) untersucht, inwieweit sich jene Reaktionen, welche auf die Säureanilidnatur des Strychnins zurückgeführt worden sind, auch beim Brucin durchführen lassen.

Einwirkung von Natronlauge auf Brucin.

Das Strychnin wird bei der Behandlung mit alkoholischem Natron in Strychninsäure übergeführt, welche äusserst leicht unter Wasserverlust wieder in das Alkaloid übergeht [5]).

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N \\ CO \\ N \end{cases} \rightleftarrows (C_{20}H_{22}O)\begin{cases} N \\ COOH \\ NH \end{cases}$$

Strychnin Strychninsäure.

[1]) Das Brucin seinerseits gibt mit Salpetersäure eine rote Färbung, welche mit Zinnchlorür in eine violette übergeht, während Strychnin diese Farbenreaktion nicht liefert.

[2]) C. r. **95**, 298; **99**, 1077.

[3]) Ann. d. Chem. **264**, 33; **268**, 229; **301**, 285.

[4]) Ann. d. Chem. **304**, 26.

[5]) Ebenda **264**, 37.

Nach einem Verfahren von Shenstone[1]), das von Tafel[2]) verbessert wurde, lässt sich durch Behandlung von Brucin mit Natronlauge ein Körper erhalten, der die grösste Uebereinstimmung mit der Strychninsäure zeigt. Er verwandelt sich schon beim Kochen mit Wasser in Brucin zurück. Er liefert gleich der Strychninsäure ein Nitrosamin, lagert Jodmethyl an und das entstandene Jodmethylat verrät seinen Charakter als Carbonsäure durch saure Reaktion der wässerigen Lösung. Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren geht die Jodmethylverbindung in Brucinjodmethylat über. Wie die Strychninsäure enthält also auch das Brucinderivat ein Carboxyl neben einem Imid (NH), es ist ein vollkommenes Analogon der ersteren. Moufang und Tafel haben daher dieses Derivat „*Brucinsäure*“[3]) genannt.

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N \\ -CO \\ \;\;| \\ N \end{cases} \rightleftarrows [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N \\ -COOH \\ NH \end{cases} \longrightarrow$$

Brucin — Brucinsäure

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{J} \\ -COOH \\ NH \end{cases}$$

Jodmethylbrucinsäure.

Ebenso wie aus der Jodmethylstrychninsäure das Methylstrychnin[4]) konnten Moufang und Tafel aus der Jodmethylbrucinsäure eine krystallisierende, neutral reagierende Substanz der Zusammensetzung $C_{24}H_{30}N_2O_5 . 4H_2O$ erhalten, welcher in Analogie mit dem Methylstrychnin eine betaïnartige Konstitution nach dem Schema

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} N{<}^{CH_3}_{O} \\ -CO \\ NH \end{cases}$$

Methylbrucin

[1]) Journ. chem. Soc. **39**, 461.

[2]) Ann. d. Chem. **304**, 38.

[3]) Ein von Shenstone als „Hydrobrucine“ beschriebenes Derivat dürfte nach Moufang und Tafel zum grösseren Teil aus Brucinsäure bestanden haben.

[4]) Ann. d. Chem. **264**, 39.

zukommen dürfte. Dieses Methylbrucin entsteht auch, wenn Methylbruciniumsulfat in heisser wässeriger Lösung mit Baryt zersetzt wird, also analog der Bildung des Methylstrychnins aus Methylstrychniniumsulfat unter intermediärer Bildung des Methylbruciniumhydroxyds:

$$[C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} =N\begin{matrix}<CH_3 \\ <OH\end{matrix} \\ -CO \\ \quad | \\ \equiv N \end{cases} \longrightarrow [C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O]\begin{cases} =N\begin{matrix}<CH_3 \\ <O\end{matrix} \\ -CO \\ \equiv NH \end{cases}$$

Diese Reaktionen zeigen, wie eine Reihe von chemischen Veränderungen des Strychnins, welche von Tafel auf die Atomgruppe (=N—CO—) zurückgeführt worden sind, sich auch beim Brucin durchführen lassen.

Auch im

Verhalten gegen Salpetersäure

ist das Brucin dem Strychnin ähnlich. Während aber bei letzterem zwei Nitrogruppen in das Molekül eintreten, lässt im Brucin die Gegenwart der Methoxyle nur das Eintreten einer Nitrogruppe zu.

Mit 5%iger Salpetersäure gibt Brucin das krystallisierte Nitrat einer Base $C_{23}H_{27}N_3O_7$, welche also durch Eintritt einer Nitrogruppe nach der Gleichung

$$C_{23}H_{26}N_2O_4 + HNO_3 = C_{23}H_{27}(NO_2)N_2O_5$$

gebildet wird, ohne dass die Methyle abgespalten werden. Diese Base bildet das vollkommene Analogon des Dinitrostrychninhydrates und ist deshalb *Nitrobrucinhydrat* [1]) genannt worden. Die kräftig saure Natur der Verbindung legt die Vermutung nahe, dass sie ein Nitroderivat der Brucinsäure sei von der Formel

$$[C_{20}H_{22}(OCH_3)_2(NO_2)O]\begin{cases} \equiv N \\ -COOH \\ \equiv NH \end{cases}$$

Indes bedarf diese Formel noch des näheren Beweises.

Bei der Einwirkung warmer 10%iger Salpetersäure auf Brucin erhielten Tafel und Moufang ebenfalls ein krystallisiertes Nitrat $C_{21}H_{23}(NO_2)N_2O_5$, HNO_3. Hier sind also beide Methoxyle verseift

[1]) Ann. d. Chem. **304**, 33.

worden und die Bildung dieses Nitrats ist nach folgender Gleichung verlaufen:

$$C_{21}H_{20}(OCH_3)_2N_2O_2 + 4HNO_3 = C_{21}H_{21}(OH)_2(NO_2)N_2O_3, \ HNO_3 + 2CH_3NO_3.$$

Die Zusammensetzung dieses Nitrates stimmt fast vollständig mit der überein, welche Laurent und Strecker für ein von ihnen dargestelltes, Kakothelin genanntes Präparat gefunden haben. Deshalb ist diesem Nitrat auch der Name *Kakothelin* belassen worden. Die ihm zu Grunde liegende Base wurde *Bidesmethylnitrobrucinhydrat* genannt wegen ihrer Beziehung zum Nitrobrucinhydrat.

Die im vorstehenden besprochenen Reaktionen lassen die Annahme wohl zu, dass das Brucin Dimethoxylstrychnin sei, beweisen dieselbe aber keineswegs.

Ein positiverer Beweis hiefür könnte vielleicht in der Mitteilung von Hanssen[1]) erblickt werden, welcher aus beiden Alkaloiden die gleiche Säure $C_{16}H_{18}N_2O_4 = C_{15}H_{17}N_2O_2 - COOH$ erhalten haben will. Doch ist diese Mitteilung aus verschiedenen Gründen, insbesondere deshalb weil Tafel die Säure nach Hanssens Angaben nicht erhalten konnte[2]), nur mit Vorsicht zu Schlüssen zu verwerten.

Somit gründet sich auch jetzt noch die Auffassung des Brucins als Dimethoxylstrychnin hauptsächlich auf das häufige gemeinschaftliche Vorkommen von Brucin und Strychnin in einer und derselben Pflanze und auf die gleichartige physiologische Wirkung beider Alkaloide.

Der bündigste Beweis für diese Auffassung wäre das Gelingen der Ueberführung von Strychnin in Brucin oder umgekehrt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 2849; **18**, 777 u. 1917; **20**, 453.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 297; **304**, 36.

IV.

Alkaloide der Isochinolingruppe.

In diese Gruppe sind drei Opiumalkaloide, nämlich

Papaverin,

Narkotin und

Narceïn

einzureihen. Die beiden ersten sind direkt Abkömmlinge des Isochinolins, während das letztere zu demselben in gewisser Beziehung steht.

Berücksichtigt man die Thatsache, dass auch die in der Wurzel von Hydrastis canadensis auftretenden Alkaloide

Hydrastin und

Berberin

Derivate des Isochinolins sind, so tritt uns die Bedeutung dieser Verbindung als Stammsubstanz von Pflanzenbasen deutlich vor Augen.

Papaverin,

Tetramethoxybenzylisochinolin.

```
          O . CH3
          |
          C
        /   \\
    HC/       \\C . O . CH3
     ||         |
    HC\        /CH
        \   //
          C
          |
          CH2
          |
          C     CH
        //  C /   \\
    N/    \ /       \\C . O . CH3
     |      ||        |
    HC\\    / \       /C . O . CH3
        \\ C     \ //
        CH      CH
```

Das Papaverin wurde im Jahre 1848 von Merck[1]) aus dem Opium, in dem es in geringer Menge (0,8 bis 1%) enthalten ist, abgeschieden; es hat die Zusammensetzung $C_{20}H_{21}NO_4$.

Es krystallisiert in Prismen und schmilzt bei 147°, ist in Wasser und in Alkalien fast unlöslich.

Die Konstitution des Papaverins folgte aus den schönen und umfassenden Arbeiten von Guido Goldschmiedt[2]).

Er gelangte zur obigen Formel durch das Studium der Zersetzungsprodukte, welche die Halogensäuren, Kaliumpermanganat und schmelzendes Alkali aus dem Papaverin bilden.

Jodwasserstoffsäure spaltet aus dem Papaverin vier Moleküle Jodmethyl ab und es entsteht Papaverolin[3]).

HO, HO, N, CH_2, OH, OH

Papaverolin.

Durch diese Reaktion sind also vier Methoxylgruppen im Papaverin nachgewiesen.

Zerlegung des Papaverins durch schmelzendes Alkali.

Schmelzendes Alkali zerlegt das Papaverin in zwei Atomkomplexe — in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien.

Konstitution des stickstoffhaltigen Spaltungsproduktes.

Die stickstoffhaltige Verbindung erwies sich als *Dimethoxylisochinolin.*

$CH_3 . O$, $CH_3 . O$, N

Ursprünglich hatte Goldschmiedt das Dimethoxylisochinolin für Dimethoxylchinolin gehalten und daher auch das Papaverin für ein Chinolinderivat angesehen. Durch Oxydationsversuche mit dem Papa-

[1]) Ann. d. Chem. **66**, 125; **72**, 50.

[2]) Wien. Monath. **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 679, 762, 778; **10**, 673, 692.

[3]) Im folgenden werden die an den Benzolringen stehenden Kohlenstoff- und Wasserstoffatome der Einfachheit und besseren Uebersicht halber weggelassen.

verinbenzylchlorid[1]) wurde er indessen darauf aufmerksam, dass dem Papaverin das Isochinolin zu Grund liege. Er erhielt nämlich bei dieser Oxydation statt des erwarteten Anthranilsäurederivates ein Hemipinsäurederivat, was nur von einer Isochinolinverbindung herrühren konnte.

HOOC

H
O C

N N

R Cl R

Chinolinreihe Anthranilsäurederivat

CO.

N R.N

R Cl C
O

Isochinolinreihe Hemipinsäurederivat

Demzufolge oxydierte er auch das Dimethoxylisochinolin[2]) und erhielt *Metahemipinsäure* und *Cinchomeronsäure*, während Dimethoxylchinolin Chinolinsäure hätte liefern müssen.

COOH COOH

$O.CH_3$ $O.CH_3$

$O.CH_3$ N $O.CH_3$ N

COOH COOH

Metahemipinsäure Dimethoxylisochinolin Cinchomeronsäure.

Goldschmiedt stellte die Konstitution der Metahemipinsäure fest[3]), einerseits durch ihre leichte Anhydrid- und Imidbildung, woraus die Orthostellung der Carboxylgruppen hervorgeht, andererseits, dass er sie durch Schmelzen mit Aetzkali in das Brenzcatechin verwandelte, was auch die Orthostellung der Methoxylgruppen beweist. Da Wegscheider nun für seine aus Narkotin erhaltene Hemipinsäure[4]) die Formel

[1]) Wien. Monatsh. 9, 328.
[2]) Wien. Monatsh. 9 (1888), 344.
[3]) Ebenda 9, 771, 778.
[4]) Wien. Monatsh. 3, 348.

$$\text{Metahemipinsäure: } C_6H_2(OCH_3)_2(COOH)_2$$

OCH$_3$ / CH$_3$O— / —COOH / —COOH

festgestellt hatte, so muss die Metahemipinsäure die oben angegebene Konstitution besitzen.

Damit war die Konstitution des stickstoffhaltigen Atomkomplexes, in den das Papaverin durch die Kalischmelze gespalten wird, vollkommen aufgeklärt.

Konstitution des stickstofffreien Spaltungsproduktes.

Die andere durch Spaltung mit Kali entstehende Atomgruppe, der stickstofffreie Bestandteil des Papaverinmoleküls, hat die Konstitution des *Dimethylhomobrenzcatechins*, denn sie geht bei energischerer Einwirkung von Aetzkali in Protocatechusäure über. Ueberdies liefert die Oxydation des Alkaloids, gleichviel unter welchen Bedingungen sie vor sich geht, immer beträchtliche Mengen *Veratrumsäure.* Allen drei Verbindungen kommt die gleiche Stellung der Seitenketten zu.

CH$_3$—, —OCH$_3$, —OCH$_3$	COOH—, —OH, —OH	COOH—, —OCH$_3$, —OCH$_3$
Dimethylhomobrenz-catechin	Protocatechusäure	Veratrumsäure.

Konstitution des Papaverins.

Das Papaverin kann daher durch Aneinanderlagerung des Dimethoxylisochinolins mit Dimethylhomobrenzcatechin entstanden gedacht werden:

$$C_{11}H_{11}NO_2 + C_9H_{12}O_2 = C_{20}H_{21}NO_4 + H_2$$

Dimethoxyl-isochinolin | Dimethylhomo-brenzcatechin | Papaverin.

In welcher Weise die in Betracht kommenden Atomgruppen miteinander verknüpft sind, hat Goldschmiedt folgendermassen aufgeklärt:

Da das Papaverin, wie nach der Zeiselschen Methode nachgewiesen ist, vier Methoxylgruppen besitzt, die beiden Spaltungsprodukte aber noch je zwei intakt enthalten, so können die Methoxylgruppen nicht zur Verknüpfung verwandt worden sein; es bleibt somit nur die Verkettung vermittelst eines Kohlenstoffs vom Benzolkern, oder durch die an Kohlenstoff stehende Methylgruppe des Dimethylhomobrenzcatechins übrig. Das ganze Verhalten des Papaverins, insbesondere die so leicht erfolgende Trennung der beiden Gruppen voneinander, spricht für die letztere Bindungsweise, so dass das Alkaloid ein substituiertes Phenylisochinolinmethan ist.

Mit welchem Kohlenstoffatom des Isochinolinringes findet aber diese Verknüpfung statt? Die Antwort auf diese Frage wird durch die Thatsache ergeben, dass das Papaverin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die α-Carbocinchomeronsäure (1-2-3-Pyridintricarbonsäure)

COOH
N —COOH
—COOH

liefert.

Durch diese Thatsachen ist die obige Formel für das Papaverin mit aller Sicherheit bewiesen.

Mit dieser Formel lassen sich die Reaktionen des Papaverins und alle Spaltungsprodukte, welche aus demselben erhalten wurden, in einfacher und glatter Weise erklären.

Die noch in Betracht kommenden Substanzen sind folgende:

Papaveraldin,

Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.

Für die anderen aus Papaverin erhaltenen Substanzen, wie Dimethylhomobrenzcatechin, Veratrumsäure, Protocatechusäure, Hemipinsäure, Dimethoxylisochinolin, Dioxyisochinolin, α-Pyridintricarbonsäure und Cinchomeronsäure ist die Beziehung zum Alkaloide bereits im vorausgegangenen klargestellt.

Die wichtige Spaltung des Alkaloids durch Alkali entspricht dem Schema:

O.CH$_3$ —O.CH$_3$ CH$_2$ N —O.CH$_3$ —O.CH$_3$ ⟶ O.CH$_3$ —O.CH$_3$ CH$_3$

Dimethylhomobrenzcatechin

N —O.CH$_3$ —O.CH$_3$

Dimethoxylisochinolin.

Die obige Formel erläutert auch die Einwirkungsweise von Salzsäure auf Papaverin beim Erhitzen auf 130°, wobei Chlormethyl und Homobrenzcatechin

CH$_3$— —OH —OH

entsteht.

Für das Hydroprodukt des Papaverins, das Papaverolin, ergibt sich notwendig die im vorstehenden angeführte Formel[1]).

Papaveraldin[2]).

Das Papaveraldin $C_{20}H_{19}NO_5$, durch gemässigte Kaliumpermanganateinwirkung in saurer Lösung aus dem Papaverin entstehend (feine bei 210° schmelzende Krystalle, unlöslich in Wasser und in Alkalien, löslich in Säuren), ist ein Keton. Es folgt dies daraus, dass es fähig ist, eine Phenylhydrazin- und eine Hydroxylaminverbindung einzugehen und dass es bei der Oxydation, zum Unterschiede von einem Aldehyd, keine einbasische Säure von gleichem Kohlenstoffgehalt liefert. Vielmehr erfolgt dabei, wie das dem Verhalten eines Ketons entspricht, stets Spaltung des Moleküls. Es kommt ihm die Formel:

---

[1]) Bei der Destillation über Zinkstaub liefert das Papaverolin α-Methylisooxychinolin und Dibenzyldiisochinolin (Krauss, Monatsh. f. Chemie **11**, 350).

[2]) Wien. Monatsh. **6**, 958; **7**, 485; **9**, 354.

$O.CH_3$ — $O.CH_3$ — CO — N — $O.CH_3$ — $O.CH_3$

Papaveraldin =
Tetramethoxybenzoylisochinolin

zu.

Bei der Einwirkung von Alkali wird es leicht in Veratrumsäure und Dimethoxylisochinolin gespalten, ein der Spaltung von Benzophenon, bei gleicher Behandlung, in Benzoësäure und Benzol ganz analoger Vorgang.

Der Name „Papaveraldin", der ursprünglich gewählt wurde, um bie basische Natur der Substanz und die Gegenwart der damals angenommenen Aldehydgruppe anzudeuten, ist beibehalten worden, obwohl er keine rationelle Bezeichnung für die Verbindung darstellt.

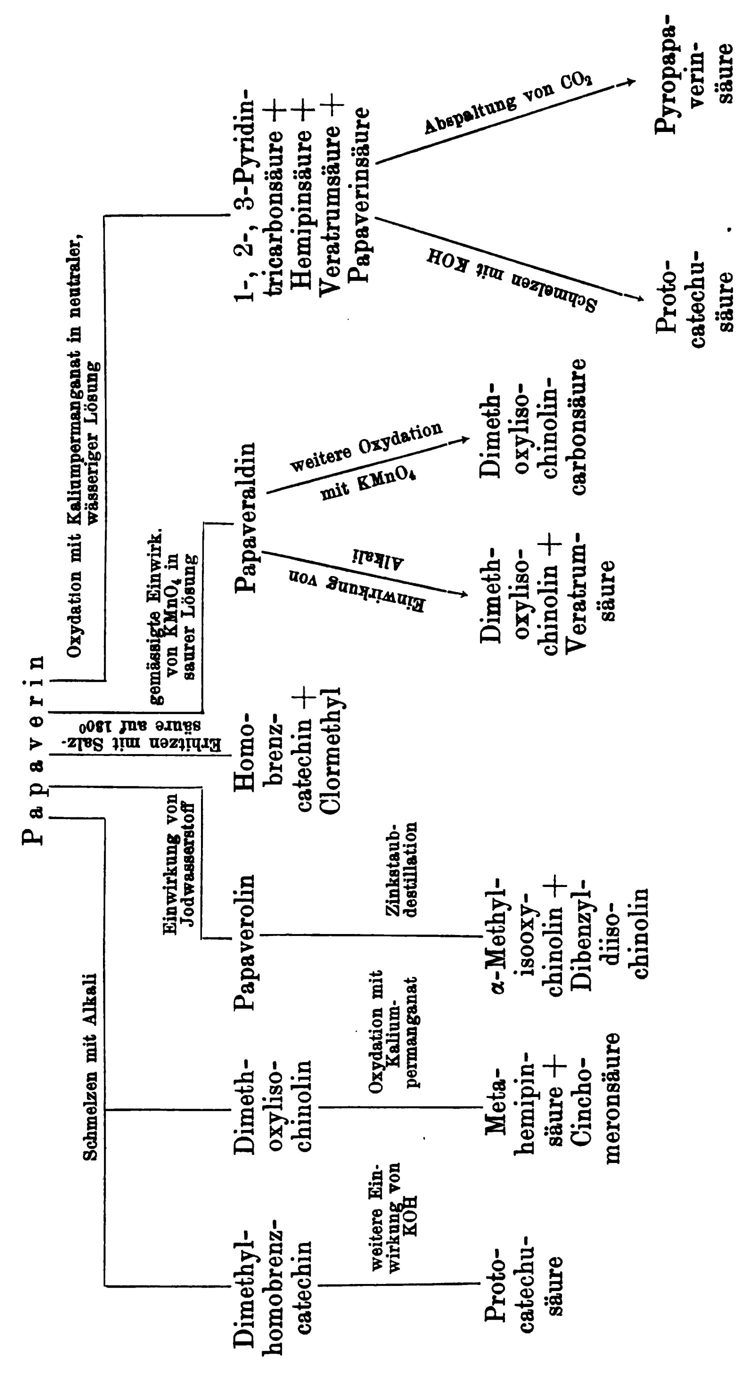
Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.

Die aus dem Papaverin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler wässeriger Lösung entstehende Papaverinsäure $C_{16}H_{13}NO_7$ (krystallisiert in Täfelchen, die wenig löslich in Wasser, aber löslich in Säuren und in den Alkalien sind; schmilzt bei 233 °) ist eine zweibasische Säure und enthält eine Ketongruppe (Phenylhydrazinverbindung); es folgt dies aus ähnlichen Gründen, wie sie im vorstehenden für das Papaveraldin bezüglich der Frage, ob es eine $\left(-C\begin{smallmatrix}\diagup O\\ \diagdown H\end{smallmatrix}\right)$- oder eine (= CO)-Gruppe enthalte, entwickelt worden sind. Mit Jodwasserstoffsäure behandelt, spaltet sie zwei Moleküle Jodmethyl ab und beim Verschmelzen mit Kalihydrat bildet sie leicht Protocatechusäure.

Aus diesen Reaktionen ergibt sich die Formel:

[1]) Wien. Monatsh. 6, 973, 9, 357.

Spaltungen und Umwandlungen des Papaverins.



O.CH_3

—O.CH_3

CO

N —COOH

—COOH

Papaverinsäure
(α-Dimethoxylbenzoyl-Pyridin-β, γ-Dicarbonsäure).

Beim Erhitzen spaltet sie ein Molekül Kohlensäure ab und verwandelt sich in eine einbasische Säure von der Formel $C_{15}H_{13}NO_5$, die Pyropapaverinsäure (Blättchen vom Schmelzpunkt 230°).

Die Zusammenstellung auf p. 117 möge den Ueberblick über die erörterten Spaltungen und Umwandlungen des Papaverins erleichtern.

Narkotin,

Meconinhydrocotarnin, Methoxyhydrastin.

O.CH_3
C
HC C.OCH_3
HC C.CO
C O
CH
CH C (—O —O >CH_2)
CH_3.N C C
CH_2 C—(O.CH_3)
C
CH_2 CH

Das Narkotin wurde im Jahre 1817 von Robiquet[1]) isoliert. Es findet sich im Opium (0,75—9%) im freien Zustande und kann daraus durch Auskochen mit Aether gewonnen werden.

[1]) Ann. chem. phys. (2) 5, 575.

Seine Zusammensetzung wurde von Matthiessen und Foster festgestellt und entspricht der Formel $C_{22}H_{23}NO_7$.

Das Narkotin krystallisiert in rhombischen Prismen, die bei 176° schmelzen, ist in Wasser und in Alkali in der Kälte unlöslich.

Es ist eine tertiäre Base und enthält, da es mit Essigsäureanhydrid nicht reagiert, keine Hydroxylgruppe [1]).

Im Narkotin finden sich drei Methoxyle, da es bei Salzsäureeinwirkung drei Moleküle Methylchlorid entwickelt unter schliesslicher Bildung von *Nornarkotin* $C_{19}H_{17}NO_7$ oder $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3$ [2]).

Kali wirkt bei 220° auf Narkotin so ein, dass es Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin abspaltet [3]). Man kann daraus auf die Anwesenheit einer am Stickstoff methylierten Gruppe schliessen.

Die Aufklärung der Konstitution des Narkotins verdanken wir den Untersuchungen von Roser [4]).

Spaltungen des Narkotins in stickstofffreie und stickstoffhaltige Verbindungen.

Als Ausgangspunkt zu der Konstitutionsbestimmung des Narkotins muss eine Zersetzung bezeichnet werden, welche dasselbe unter verschiedenen Bedingungen, z. B. beim Erhitzen mit Wasser auf 140°, durch verdünnte Schwefelsäure, oder durch Barytwasser erleidet [5]) — die Spaltung in eine nicht stickstoffhaltige Säure, die *Opiansäure*, und in eine Base, das *Hydrocotarnin*, welche Produkte eventuell weiterer Umwandlung unterliegen.

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrocotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Eine zweite wichtige Spaltung ist die des Narkotins beim Behandeln mit Oxydationsmitteln (Salpetersäure, Platinchlorid, Eisenchlorid, Bleisuperoxyd) in *Opiansäure* und *Cotarnin* [6]).

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + O + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Cotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

1) Beckett u. Wright, Journal of the Chemical Society **29**, 167.

2) Matthiessen u. Wright, Proceedings of the Royal Society of London **15**, 39; **17**, 337; Bulletin d. la Société chim. **10**, 52; **13**, 470; Ann. Spl. **7**, 62.

3) Wertheim, Ann. d. Chem. **73**, 208.

4) Roser, Ann. d. Chem. **245**, 311; **247**, 167; **249**, 156, 168; **254**, 334.

5) Beckett u. Wright, Journal of the Chemical Society **28**, 583; Ber. d. d. chem. Ges. **8**, 550.

6) Wöhler, Ann. d. Chem. **50**, 1; Blyth, Ann. d. Chem. **50**, 36; **54**, 44; Anderson, Ann. d. Chem. **86**, 189; Ann. chim. phys. (3) **39**, 237; Matthiesen

Durch reduzierende Agentien (Zink und Salzsäure, Natriumamalgam) wird eine ähnliche Spaltung wie beim Erhitzen mit Wasser vollzogen; nur bildet sich dabei statt der Opiansäure ihr Reduktionsprodukt, so dass man *Meconin* und *Hydrocotarnin* erhält.

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + 2H = \underset{\text{Meconin}}{C_{10}H_{10}O_4} + \underset{\text{Hydrocotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

Es ging also aus diesen grundlegenden Versuchen hervor, dass das Molekül des Narkotins zwei Atomgruppen enthält: eine stickstoffhaltige, Hydrocotarnin, und eine stickstofffreie, Opiansäure. Mit dieser Erkenntnis war der zur Konstitutionserforschung einzuschlagende Weg vorgezeichnet. Es war zunächst die Konstitution dieser beiden Verbindungen aufzuklären und dann die Konstitutionsformel des Narkotins selbst abzuleiten.

Wir wollen denselben Weg gehen und zunächst die Struktur dieser beiden Spaltungsprodukte erörtern.

Die Konstitution der Opiansäure.

Die Opiansäure, welche im Jahre 1842 von Liebig und Wöhler durch Oxydation des Narkotins erhalten worden ist[1]) (Prismen vom Schmelzpunkt 150°), stellt einen carboxylierten Dimethylprotocatechualdehyd dar.

Die ersten Schritte zum Nachweis dieser Konstitution bildeten die Ueberführung der einbasischen Opiansäure in die zweibasische *Hemipinsäure* durch Oxydation[2]) und das Entstehen von *Meconin* und *Hemipinsäure* aus Opiansäure beim Erhitzen mit starker Kalilauge[3]), welche beide Reaktionen auf das Vorhandensein einer Aldehydgruppe in der Opiansäure hindeuteten; ferner die Abspaltung von Jod- resp. Chlormethyl bei der Einwirkung von Jod- oder Chlorwasserstoff auf Opiansäure und Hemipinsäure[4]), durch welche der Schluss auf das Vorhandensein zweier Methoxyle gerechtfertigt wurde.

Ein Nachweis für die oben angegebene Konstitution der Säure wurde erst durch Beckett und Wright[5]) erbracht, indem sie opiansaures Natron durch Glühen mit Natronkalk in *Dimethylprotocatechu-*

---

u. Wright, Ber. d. d. chem. Ges. **2**, 193; Ann. Spl. **7**, 63; Beckett u. Wright, Ber. d. d. chem. Ges. **8**, 550; Chemical News **31**, 181.

[1]) Ann. d. Chem. **44**, 126.

[2]) Wöhler, Ann. d. Chem. **50**, 17; Blyth, ebenda **50**, 44.

[3]) Matthiessen u. Foster, Ann. d. Chem. Spl. I, 332; Spl. II, 381.

[4]) Matthiessen u. Foster, Ann. d. Chem. Spl. I, 333; Spl. II, 378; Spl. V, 333.

[5]) Jahresbericht für 1876, p. 806.

aldehyd, freie Opiansäure durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure in *Vanillin*, Hemipinsäure durch Schmelzen mit Kali in *Protocatechusäure*, durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure in *Isovanillinsäure*, endlich hemipinsaures Natron durch Erhitzen mit Natronkalk in *Dimethylbrenzcatechin* überführten.

Die Thatsache, dass die Hemipinsäure leicht ein Anhydrid gibt [1]), macht es ferner sehr wahrscheinlich, dass sich die beiden Carboxyle in der Orthostellung zu einander befinden.

Indirekt wird die Orthostellung auch dadurch bewiesen, dass die einzige Formel, welche für eine carboxylierte Dimethylprotocatechusäure (resp. Dimethylprotocatechualdehyd), in der die beiden Carboxyle (resp. die Aldehyd- und Carboxylgruppe) nicht in der Orthostellung sich befinden, möglich ist, nämlich

$$C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (5) \end{cases} \quad \text{resp.} \quad C_6H_2\begin{cases} COH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (5) \end{cases}$$

der von Tiemann und Mendelssohn dargestellten *Isohemipinsäure* (resp. *Isoopiansäure*) zukommt [2]).

Es blieben hienach für Opiansäure und Hemipinsäure zwei Formeln möglich, nämlich

für Opiansäure:

$$\overset{\text{I.}}{C_6H_2\begin{cases} C\langle^{O}_{H} & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (6) \end{cases}} \quad \text{oder} \quad \overset{\text{II.}}{C_6H_2\begin{cases} C\langle^{O}_{H} & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}}$$

für Hemipinsäure:

$$\overset{\text{I.}}{C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \\ COOH & (6) \end{cases}} \quad \text{oder} \quad \overset{\text{II.}}{C_6H_2\begin{cases} COOH & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}}$$

Die Entscheidung, welche von diesen Formeln die richtigen seien, haben die Untersuchungen von Wegscheider [3]) gebracht.

Nach den Anschauungen über Stellungsisomerieen in der aromatischen Reihe kann die Hemipinsäure, falls ihr die erste Formel zukommt, nur einen sauren Ester geben, da die beiden Ester

[1]) Matthiessen u. Wright, Ann. d. Chem. Spl. VII, 65.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **10**, 393.
[3]) Wien. Monatsh. **3**, 348.

$COOCH_3$ / $COOH$—(Benzolring)—OCH_3 / OCH_3 und $COOH$ / $COOCH_3$—(Benzolring)—OCH_3 / OCH_3

identisch sein müssen, während im Falle der Richtigkeit der zweiten Formel zwei isomere saure Ester zu erwarten waren.

Nun gelang es Wegscheider, zwei Monomethylester der Hemipinsäure darzustellen, den einen (α-Ester) durch Oxydation des Opiansäuremethylesters, den anderen (β-Ester) durch Einleiten von Salzsäure in eine alkoholische Hemipinsäurelösung.

Der erstere dieser beiden Ester krystallisiert mit einem Molekül Wasser und schmilzt im wasserhaltigen Zustand bei 96 bis 98°, nach dem Trocknen bei 121 bis 122°. Der zweite ist wasserfrei und schmilzt bei 137 bis 138°.

Demnach hat die Hemipinsäure die Konstitutionsformel

COOH — C; HC, HC, C—COOH, C—O.CH_3; C — OCH_3

Hemipinsäure,

während sich für die Opiansäure das Strukturbild

C(=O)H — C; HC, HC, C—COOH, C—O.CH_3; C — O.CH_3

Opiansäure

ergibt.

Die Konstitution des Cotarnins und Hydrocotarnins.

Das Cotarnin bildet sich, wie erwähnt, durch Spaltung des Narkotins und des Oxynarkotins unter der Einwirkung von Oxydationsmitteln, ebenso durch Oxydation des Hydrocotarnins. Wöhler[1]), der es zuerst 1844 bei der Behandlung des Narkotins mit Mangansuperoxyd und Schwefelsäure erhielt, teilte ihm die Formel $C_{13}H_{13}NO_3$ zu. Matthiessen und Foster[2]) zeigten später, dass die Formel $C_{12}H_{13}NO_3 + H_2O$ vorzuziehen sei, während Rosers[3]) neuere Untersuchungen ergaben, dass die Formel nicht $C_{12}H_{13}NO_3 . H_2O$, sondern $C_{12}H_{15}NO_4$ sei, dass also das sogenannte Krystallwasser zur Konstitution gehöre.

Das Cotarnin ist eine sekundäre Base[4]). (Nadeln vom Schmelzpunkt 132°.)

Es reagiert nicht mit Essigsäureanhydrid, liefert aber als sekundäre Base ein Monobenzoylprodukt und bildet mit salzsaurem Hydroxylamin ein Oxim, das *Cotarninoxim.*

Mit Zink und Salzsäure reduziert, gibt es *Hydrocotarnin.*

Das Cotarnin bildete den Ausgangspunkt für eine umfassende Untersuchung von v. Gerichten[5]), deren wichtigstes Resultat die erkannten Beziehungen des Alkaloids zum Pyridin waren. Die verwickelten Umwandlungen der vielen neuen Körper gestatteten keine weiteren sicheren Schlüsse in Bezug auf deren Konstitution.

Erst Roser hat die Konstitution des Cotarnins durch Untersuchung der Oxydationsprodukte und der Jodmethylverbindungen desselben völlig aufgeklärt.

Mit Salpetersäure oxydiert, bildet das Cotarnin die *Apophyllensäure* (Wöhler, Anderson), die Roser[6]) auch synthetisch dargestellt hat.

Apophyllensäure.

Dieses Oxydationsprodukt des Cotarnins, dessen Name von Wöhler wegen der Aehnlichkeit der Krystalle mit denen des Apo-

---

1) Ann. d. Chem. **50**, 1.

2) Proceedings of the Royal Society of London **11**, 85; **16**, 39. Ann. d. Chem. Spl. **1**, 330.

3) Ann. d. Chem. **249**, 163.

4) Roser, Ann. d. Chem. **249**, 163.

5) Ann. d. Chem. **210**, 79; **212**, 165.

6) Ann. d. Chem. **234**, 116.

phyllits gewählt wurde, ist eine einbasische Säure von der Formel $C_8H_7NO_4 + H_2O$. (Schmelzpunkt 241 bis 242 °.)

Vongerichten[1]) zeigte, dass die Apophyllensäure, mit Salzsäure auf 250 ° erhitzt, Chlormethyl und Cinchomeronsäure (2,3-Pyridindicarbonsäure) liefert.

$$\underset{\text{Apophyllensäure}}{C_8H_7NO_4} + HCl = CH_3Cl + \underset{\text{Cinchomeronsäure.}}{C_7H_5NO_4}$$

Durch die von Roser ausgeführte Synthese der Apophyllensäure, durch Kochen von Cinchomeronsäure mit Jodmethyl, wurde auch ihre Konstitution aufgeklärt.

Roser drückt diese Reaktion durch folgende Gleichungen aus

$$C_5H_3(COOH)_2 \equiv N + CH_3J = C_5H_3(COOH)_2 \equiv N{<}^{CH_3}_{J}$$

$$\underset{\text{Cinchomeronsäurejodmethylat}}{\begin{array}{l} C_5H_3(COOH) \equiv N{<}^{CH_3}_{J} \\ | \\ COOH \end{array}} = \underset{\text{Apophyllensäure.}}{\begin{array}{l} C_5H_3(COOH) \equiv N-CH_3 \\ | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ CO \text{———————} O \end{array}} + HJ$$

Die Apophyllensäure ist demnach das Methylbetaïn der Cinchomeronsäure. Man muss sie demnach als ein Anhydrid ansehen, das sich vom Methylhydroxyd der Cinchomeronsäure durch Abspaltung eines Moleküls Wasser ableitet. Dieses bildet sich auf Kosten des mit dem Stickstoff verbundenen Hydroxyls und eines Wasserstoffatomes von einer der beiden Carboxylgruppen. Roser lässt indessen unentschieden, welches der beiden Carboxyle der Cinchomeronsäure an der Anhydridbildung teilnimmt, und welche der beiden folgenden Formeln demnach zu wählen ist:

COOH | (Ring) —CO | N——O | CH_3 CO—— (Ring) ——COOH | O——N | CH_3

Apophyllensäure.

Die Apophyllensäure ist auch noch auf andere Weise von Foster und Matthiessen aus dem Cotarnin gewonnen worden[2]). Durch

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 1635: Ann. d. Chem. **210**, 79.

[2]) Ann. d. Chem. Spl. **2**, 379.

Erhitzen mit Salzsäure auf 140° verliert das Cotarnin eine Methylgruppe in Form von Chlormethyl und setzt sich in eine in Alkalien lösliche Verbindung um, in die *Cotarnaminsäure* von der Formel $C_{11}H_{11}NO_3$. Diese letztere nun liefert durch Oxydation die Apophyllensäure [1]).

Aus diesen Reaktionen geht für die Konstitution des Cotarnins hervor, dass in demselben zwei Methylgruppen vorhanden sein müssen. Die eine, als Methoxylgruppe, kann nicht in der den Pyridinring liefernden Atomgruppe enthalten sein, da dieser, wie aus der durch Oxydation daraus zu gewinnenden Apophyllensäure folgt, nicht angegriffen wird; die andere Methylgruppe findet sich am Stickstoff gebunden, wie die oben angegebene Formel für die Apophyllensäure zeigt.

---

[1]) Eine ergiebigere Methode zur Darstellung von Apophyllensäure als die bisher erwähnten Verfahren haben neuerdings Königs und Wolff angegeben (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2191). Sie besteht in folgendem: Das salzsaure Cotarnin enthält, wie im nachfolgenden noch ausgeführt werden wird, im Benzolkern des Isochinolins dieselbe, an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebundene Dioxymethylengruppe $\begin{matrix}\diagdown \\ C.O \\ \ddot{C}.O \\ \diagup\end{matrix}\!\!>CH_2$, welche Fittig und Remsen zuerst in der Piperonylsäure, $CO_2H.C_6H_3<^{O}_{O}>CH_2$, nachgewiesen haben. Bei Einwirkung von Fünffachchlorphosphor auf diese Säure wird nicht nur das Hydroxyl der Carboxylgruppe, sondern es werden auch die beiden Wasserstoffatome des Methylens durch zwei Chloratome vertreten. Das Chlorid der intermediär entstehenden Dichlorpiperonylsäure, $COCl.C_6H_3<^{O}_{O}>CCl_2$, zersetzt sich mit Wasser in Salzsäure, Kohlensäure und Protocatechusäure $CO_2H.C_6H_3(OH)_2$. Posphorpentachlorid scheint auf die Dioxymethylengruppe des salzsauren Cotarnins in ähnlicher Weise einzuwirken, durch Zersetzung des chlorhaltigen Zwischenproduktes $\begin{matrix}\diagdown \\ C.O \\ \ddot{C}.O \\ \diagup\end{matrix}\!\!>CCl$ mit Wasser entsteht unter Abspaltung von Kohlensäure und Salzsäure das entsprechende o-Dioxyderivat $\begin{matrix}\diagdown \\ C.OH \\ \ddot{C}.OH \\ \diagup\end{matrix}$, welches durch Oxydationsmittel leichter angegriffen wird als der Methylenäther und deshalb eine reichlichere Ausbeute an Apophyllensäure liefert als dieser.

Königs und Wolff reduzierten auch die Apophyllensäure (Methylbetaïn der Cinchomeronsäure) mit Zinn und Salzsäure und erhielten dabei die salzsaure n-Methylhexahydrocinchomeronsäure (Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 2190).

Verhalten des Cotarnins bei der erschöpfenden Methylierung. Konstitution der entstehenden Produkte.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Cotarnin[1]) entsteht ausser dem jodwasserstoffsauren Salz der Base das sogenannte *Cotarnmethinmethyljodid*[2]). Es treten also zwei Moleküle Jodmethyl in das Cotarnin ein, dasselbe charakterisiert sich dadurch als sekundäre Base:

$$(C_{11}H_{11}O_4)N\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{CH_3} + 2CH_3J = C_{11}H_{11}O_4N\genfrac{}{}{0pt}{}{J}{(CH_3)_3} + HJ.$$

In Uebereinstimmung mit seinem Charakter als quaternäre Base wird das Cotarnmethinmethyljodid durch Erwärmen mit Natronlauge entsprechend der von A. W. Hofmann[3]) erforschten Umsetzung der Ammoniumbasen in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper $C_{11}H_{10}O_4$ gespalten, welch letzterer wegen seiner Abstammung und aldehydartigen Eigenschaften den Namen *Cotarnon* (Blättchen vom Schmelzpunkt 78^0) erhalten hat.

$$\underset{\text{Cotarnmethinmethyl-jodid}}{C_{14}H_{20}NO_4J} + NaOH = \underset{\text{Cotarnon.}}{C_{11}H_{10}O_4} + N(CH_3)_3 + NaJ + H_2O$$

Die Aldehydnatur des Cotarnons erkannte Roser aus der Bildung des *Cotarnonoximes* aus Cotarnon und Hydroxylamin.

Durch Oxydation des Cotarnons mit Kaliumpermanganat entsteht zunächst das Cotarnlacton[4]) $C_{11}H_6O_6$ und weiterhin die *Cotarnsäure* $C_{10}H_8O_7$[5]); dieselbe ist zweibasisch und enthält eine Methoxylgruppe, nachweisbar nach der bekannten Zeiselschen Methode. Die Formel derselben ist also aufzulösen in

$$C_7H_3O_2<\genfrac{}{}{0pt}{}{O.CH_3}{(COOH)_2}.$$

Die beiden Carboxylgruppen stehen in Orthostellung zu einander, da die Cotarnsäure leicht in ihr Anhydrid übergeht.

Bei mehrstündigem Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor auf 150 bis 160^0 wird sie in die Gallussäure

---

[1]) Roser, Ann. d. Chem. **249**, 156.
[2]) Ebenda, p. 158.
[3]) Ber. d. d..chem. Ges. **14**, 494.
[4]) Roser, Ann. d. Chem. **254**, 341.
[5]) Ebenda, p. 345 ff.

OH
HO—
HO— —COOH

übergeführt, und diese Reaktion ermöglicht es nun, die Konstitutionsformel der Cotarnsäure weiter aufzulösen.

Die Gallussäure $C_7H_6O_5$ kann aus der Cotarnsäure $C_{10}H_8O_7$ nur durch Abspaltung einer Carboxylgruppe und einer an dem einen Sauerstoff befindlichen Methylgruppe entstanden sein, während die beiden anderen Sauerstoffatome durch die noch übrigen Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, eine Methylengruppe, gesättigt sein müssen.

Die Cotarnsäure ist demnach eine Methylmethylengallocarbonsäure und es kommen für dieselbe nur noch die zwei Formeln in Frage:

I.
CH_2—O
O— —COOH
CH_3O— —COOH

II.
O—CH_3
CH_2 <O— —COOH
CH_2 <O— —COOH,

welche sich durch die relative Stellung des Methoxyls und Methylendioxyls unterscheiden.

Die erste von diesen beiden Formeln entspricht dem Verhalten der Cotarnsäure besser als die zweite.

Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 140° wird die Cotarnsäure in die *Methylmethylengallussäure*

CH_2—O
O— —COOH
CH_3O—

übergeführt, durch Behandeln mit Brom in Eisessiglösung wird die Cotarnsäure unter Kohlensäureabspaltung in das

Methylmethylentribrompyrogallol
$C_6Br_3(O_2CH_2)(OCH_3)$

verwandelt.

Schliesst man nun von der Cotarnsäure aus rückwärts, so kommt dem Cotarnlacton die Formel zu:

CH_2—O
O— [Benzolring] —CO >O
CH_3O— [Benzolring] —CH—CH_2OH

Cotarnlacton

und das Cotarnon besitzt folgende Konstitution:

CH_2—O
O— [Benzolring] —C $\begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix}$
CH_3O— [Benzolring] —CH = CH_2

Cotarnon[1]).

Um vom Cotarnon nun auf das Cotarnin einen Rückschluss ziehen zu können, muss man sich vergegenwärtigen, dass dasselbe aus dem Cotarnmethinmethyljodid durch Natronlaugeeinwirkung erhalten wird.

Da letzteres nun ein direktes Derivat des Cotarnins ist, so lässt sich die Cotarninformel $C_{11}H_{11}O_4N{}^{H}_{CH_3}$ weiter auflösen in

$$C_8H_6O_3(COH)(CH_2 . CH_2NHCH_3),$$

das Cotarnin ist ein Methylmethylenpyrogallocarbonaldehyd-o-β-äthylmethylamin.

$$\begin{matrix} CH_3—O \\ CH_2 < {}^{O}_{O} \end{matrix} > C_6H < \begin{matrix} CHO \\ CH_2 - CH_2 - NH(CH_3). \end{matrix}$$

Die Umwandlung des Cotarnins in ein *Cotarninoxim*, *Benzoylcotarnin* und *Benzoylcotarninoxim* beweist, dass das Cotarnin ein Carbonyl enthält und bestätigt die sekundäre Natur dieser Base.

Sodann ist für die Aldehydnatur des Cotarnins auch beweisend dessen Verhalten gegen Alkalien. Roser hat dabei die Entstehung

---

[1]) Eine erwünschte Bestätigung für das Vorhandensein der ungesättigten Atomgruppe (—CH=CH_2) im Cotarnon, welche nicht durch Isolierung des Bromadditionsproduktes erbracht werden konnte, liefert das dem Cotarnon analog entstehende also auch analog konstituierte Nitril der Cotarnonsäure, von welchem ein gut charakterisiertes Dibromadditionsprodukt erhalten wurde (Roser, Ann. d. Chem. 254, 352).

von Hydrocotarnin nachgewiesen und letzteres steht zu dem Cotarnin in der Beziehung von Alkohol zu Aldehyd. Die analogen Verhältnisse werden wir beim Hydrastinin wiederfinden (s. p. 143).

Eine weitere Analogie mit dem Hydrastinin (s. p. 142) besteht in folgendem:

Das Cotarnin bildet nicht Salze, indem sich die Säuren einfach an den Stickstoff anlagern, sondern zugleich tritt der Aldehydsauerstoff mit dem Wasserstoff des sekundären Amins und dem der angelagerten Säure, zum Beispiel der Chlorwasserstoffsäure aus, es schliesst sich der Pyridinring, in den Salzen des Cotarnins liegen Derivate des Isochinolins vor.

Cotarnsäure und Apophyllensäure stehen in derselben Beziehung zu den Cotarninsalzen:

Salzsaures Cotarnin

Cotarnsäure

Salzsaure Apophyllensäure

wie Phtalsäure und Cinchomcronsäure zu dem Isochinolin:

Isochinolin

Phtalsäure

Cinchomeronsäure.

Die Umwandlung des Cotarnins durch reduzierende Mittel in Hydrocotarnin geht wahrscheinlich in folgender Weise vor sich:

O
$CH_2—O$ ‖
$C—H$
$O—$ $NH-CH_3 + 2H$
$CH_3.O—$ CH_2
CH_2
Cotarnin

CH_2-O
$CH_2.OH$
$= O—$ $NH-CH_3$
$CH_3O—$ CH_2
CH_2
↓
CH_2-O
CH_2
$O—$ $N-CH_3 + H_2O$
$CH_3O—$ CH_2
CH_2
Hydrocotarnin.

Aus diesen Formeln ersieht man leicht, wie das Cotarnin, als sekundäre Base, ein Reduktionsprodukt ergibt, das eine tertiäre Base ist.

Nach den vorstehenden Entwickelungen ist nun die Konstitution des Cotarnins so weit begründet, dass wir demselben die folgende Konstitutionsformel zuschreiben dürfen:

$CH_2—O$
C $C\langle^{O}_{H}$
C
$O—C$ $NH(CH_3)$
$CH_3—O—C$ CH_2
C
C CH_2
Cotarnin.

Zu bemerken ist, dass die Stellung der Dioxymethylen- und Methoxylgruppe in dieser Formel noch nicht bewiesen ist. Eine schöne

Bestätigung findet diese Formel auch dadurch, dass man durch Analogieschlüsse vom Hydrastin aus (s. dieses) zu derselben Konstitution des Cotarnins gelangt ist.

Eine Stütze für die erwähnte Formel des Hydrocotarnins kann man auch darin ersehen, dass es Roser (Ann. d. Chem. **272**, 221) gelungen ist, einen vollkommenen Parallelismus im Verhalten des Hydrocotarnins und des Methyltetrahydroisochinolins nachzuweisen, wie ihn ihre Konstitutionsformeln

(CH_2O_2), $CH_3.O$ — C_6H — $CH_2—N(CH_3)$ / $CH_2—CH_2$

Hydrocotarnin

C_6H_4 — $CH_2—N(CH_3)$ / $CH_2—CH_2$

Methyltetrahydroisochinolin

vorhersehen lassen.

Die Jodmethyladditionsprodukte beider Basen lassen sich in ganz gleicher Weise spalten (s. auch Hydrohydrastininmethyljodid), d. h. die Ammoniumbasen zerfallen unter Wasserabspaltung wie die analogen Piperidinderivate, indem der hydrierte Pyridinring sich öffnet — es entstehen tertiäre Basen von folgender Konstitution:

(CH_2O_2), $CH_3.O$ — C_6H — $CH_2—N(CH_3)_2$ / $CH=CH_2$

C_6H_4 — $CH_2—N(CH_3)_2$ / $CH=CH_2$

Ferner nimmt Roser an (Ann. d. Chem. **272**, 222 ff.), dass die Chinolinammoniumbasen in analogen Beziehungen zu den Alkylhalogenen stehen wie Cotarnin und Hydrastinin zu ihren Salzen; d. h. bei den Chinolinalkylhalogenen kämen dieselben Umsetzungen vor wie bei den Cotarninsalzen, so dass aus den Chinolinalkylhalogenen Aldehyde resp. Ketoverbindungen entstehen, und dadurch die Eigentümlichkeiten der Chinolinammoniumbasen ihre Erklärung finden würden[1]). Es handelt sich also um die durch nachstehende Formeln ausgedrückte Beziehungen:

$C_8H_6O_3 \langle {CH = N \langle {Cl \atop CH_3} \atop CH_2—CH_2}$ salzsaures Cotarnin

$C_8H_6O_3 \langle {CH = N \langle {OH \atop CH_3} \atop CH_2—CH_2}$ unbekannte Ammoniumbase

$C_8H_6O_3 \langle {CH=O \quad N \langle {H \atop CH_3} \atop CH_2—CH_3}$ Cotarnin

Chinolin-N $\langle {CH_3 \atop Cl}$ → Chinolin-N $\langle {CH_3 \atop OH}$ → $C_6H_4 \langle {CH=CH—CH=O \atop N \langle {CH_3 \atop H}}$

CH_3 Cl — CH_3 OH — CH=O, CH_3 H

1) Man vergl. auch Hantzsch, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 3117 u. 3128.

Konstitution des Narkotins.

Die Beantwortung der Frage nach der Konstitution des Narkotins macht keine Schwierigkeiten mehr, nachdem wir die der Spaltungsprodukte, nämlich der Opiansäure und des Hydrocotarnins und Cotarnins, kennen. Es bleibt nur zu entscheiden, in welcher Weise sich diese zur Bildung des Narkotins verketten.

Im Narkotin $C_{22}H_{23}NO_7$ sind die Reste des Hydrocotarnins und der Opiansäure nicht durch eines der sieben Sauerstoffatome zusammengehalten, denn von diesen sind fünf an Alkyle, nämlich drei an Methyl und zwei an Methylen, die beiden übrigen aber in einer Lactongruppe gebunden; die Valenzen des Stickstoffs sind innerhalb des Pyridinringes und zur Bindung von Methyl verwertet. Dann müssen es also Kohlenstoffatome sein, welche die Reste des Hydrocotarnins und der Opiansäure verbinden, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es diejenigen beiden Kohlenstoffatome sind, welche bei der Einwirkung des spaltenden Oxydationsmittels den Sauerstoff aufnehmen, das heisst die Kohlenstoffatome, welche in den Spaltungsprodukten, Opiansäure und Cotarnin, die Aldehydgruppen bilden. Denn die Aldehydgruppen sind im Narkotin nicht nachweisbar, während sie sich in den Spaltprodukten scharf charakterisieren.

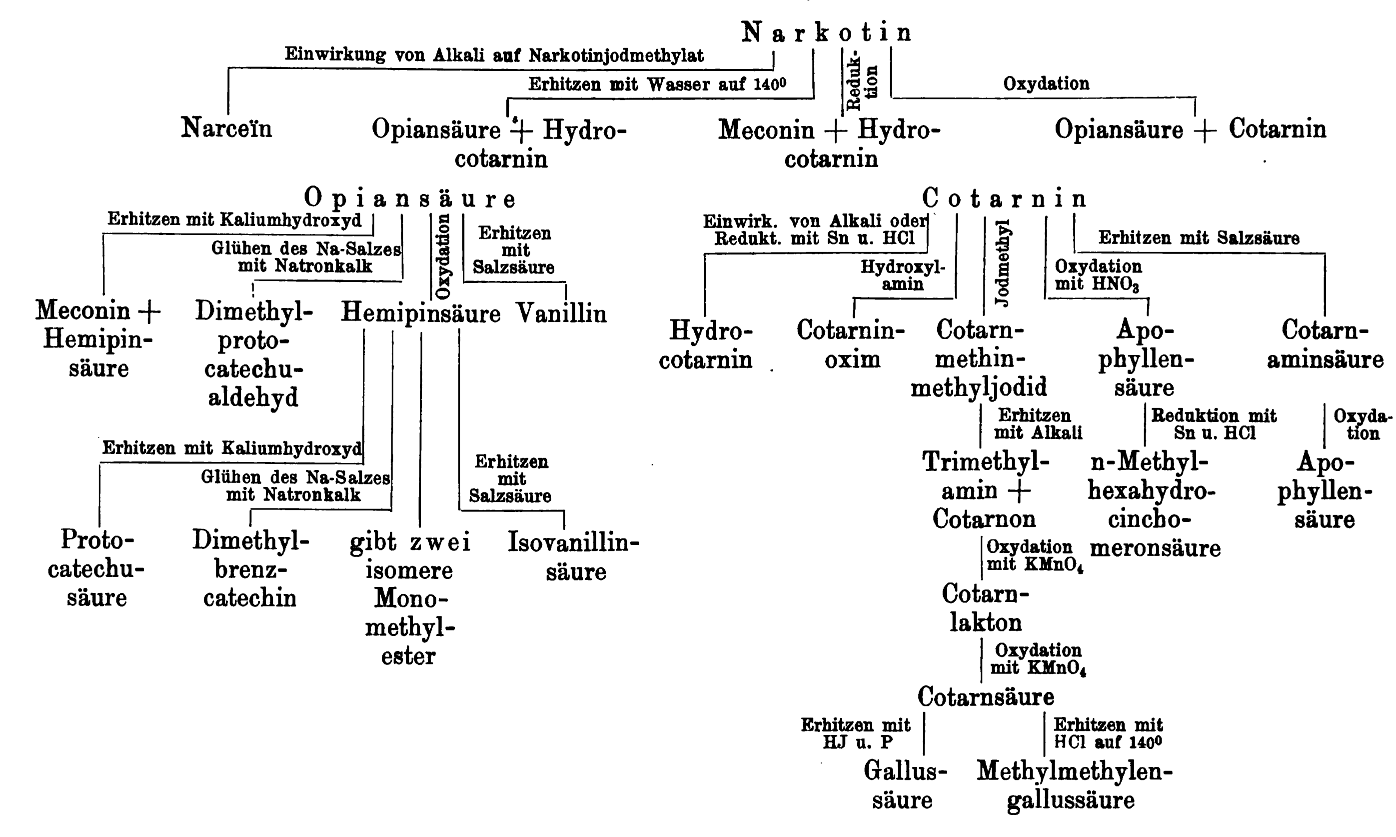
Danach kommt also dem Narkotin die folgende Konstitution zu:

```
             O—CH3
             |
           /\\
          /   \\—O—CH3
         ||    |
         ||    |—CO
          \   //   /
           \//    O
            |    /
           HC  /
            |     O———CH2
           CH     |     |
          /  \  /\\     |
  (CH3).N     ||   \\—O
    CH2 \     ||    |—O.CH3
         \   /  \\ //
          CH2     H
```

Narkotin[1]).

[1]) Die in dieser Formel angenommene Stellung der Dioxymethylen- und Methoxygruppe im Isochinolinkern ist noch nicht sicher erwiesen.

Spaltungen und Umwandlungen des Narkotins, Cotarnins und der Opiansäure.



Nach derselben ist das Narkotin ein Meconinhydrocotarnin und ebenso wie das gemeinschaftlich mit ihm im Opium vorkommende Papaverin das Derivat eines Benzylisochinolins[1]).

Das Narkotin ist nach Hesse optisch aktiv; es ist diese Aktivität bedingt durch eines der asymmetrischen Kohlenstoffatome, welche den Hydrocotarninrest mit dem der Opiansäure verknüpfen.

Ueber den Aufbau eines isomeren Narkotins[2]).

Bei dem Versuch zu einer Synthese des Narkotins ist das nächstliegende, das Alkaloid aus seinen Spaltungsprodukten, Opiansäure und Hydrocotarnin, wieder aufzubauen.

In dem Wunsch zu einer Kohlenstoffsynthese zwischen diesen beiden Verbindungen und damit zum Narkotin nach der Gleichung:

$$C_6H_2(OCH_3)_2{<}\begin{array}{l}CO\\CH.OH\end{array}{>}O + C_{12}H_{15}NO_3 = C_6H_2(OCH_3)_2{<}\begin{array}{l}CO\\CH.C_{12}H_{14}NO_3\end{array}{>}O + H_2O$$

zu gelangen, brachte C. Liebermann das Gemisch der genannten Verbindungen in äquimolekularem Verhältnis mit konzentrierter Schwefelsäure zusammen.

Es entsteht dabei eine Verbindung, welche mit dem Narkotin gleich zusammengesetzt ($C_{22}H_{23}NO_7$) ist und daher als *Isonarkotin* bezeichnet worden ist. Sie schmilzt bei 194° und ist dadurch, dass selbst geringe Mengen derselben mit konzentrierter Schwefelsäure eine Rotfärbung geben, leicht zu erkennen und vom Narkotin zu unterscheiden.

Eine Synthese des Narkotins selbst auf diesem Wege zu erzielen, ist bis jetzt nicht gelungen.

---

1) Ueber die Umwandlung von Narkotin in Narceïn s. Narceïn.

2) Liebermann, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 183, 2040.

Hydrastin.

—OCH_3
—OCH_3
CH
CH O CO
CH_2 O—C O—C N—CH_3
CH_2
CH_2

Das Hydrastin wurde im Jahre 1851 von Durand[1]) in der Wurzel von Hydrastis Canadensis L., einer zu den Ranunculaceen gehörigen, in Nordamerika einheimischen Pflanze, beobachtet. Zehn Jahre später hat sich Perrius[2]) eingehender mit dem Studium jener Drogue befasst und dabei das Hydrastin als neues Alkaloid charakterisiert. Kurze Zeit darauf nahm Mahla[3]) die Untersuchung desselben auf.

Er erhielt die Base in Form weisser Säulen vom Schmelzpunkt 135 °, für welche er die Zusammensetzung $C_{22}H_{23}NO_6$, die sich später als unrichtig erwies, ermittelte.

Eine Reihe weiterer Beobachtungen über diesen Gegenstand machte dann Power, welcher feststellte, dass das Alkaloid beim Schmelzen mit Kali Protocatechusäure und Ameisensäure liefert.

Die Aufklärung der Konstitution des Hydrastins erfolgte erst in den letzten 15 Jahren durch die Arbeiten von E. Schmidt[4]) und insbesondere durch die von Martin Freund[5]) und seinen Schülern.

---

[1]) Amer. Pharm. Journ. **23**, 112.

[2]) Pharm. Journ. Trans. (2) **3**, 546.

[3]) Sill. Amer. Journ. **86**, 57; Journ. prakt. Chem. **91**, 248.

[4]) Arch. d. Pharm. **224**, 974; **226**, 329; **228**, 49, 241 u. 596; **231**, 541.

[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 2797; **20**, 88 u. 2400; **22**, 456, 1156, 2322, 2329; **23**, 404, 2897, 2910; **24**, 2730; **26**, 488; Ann. d. Chem. **271**, 311. Die letztere Abhandlung enthält eine Zusammenfassung sämtlicher Beobachtungen. Man vergl. auch: S. Lachmann, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1890.

A. Rosenberg, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1890.

M. Heim, Zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1891.

A. Philips, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1891.

C. Dormeyer, Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.

Beziehungen des Hydrastins zum Narkotin.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung liefert das Hydrastin *Opiansäure* (s. p. 122).

Beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure auf 50 bis 60° entsteht ausser Opiansäure eine basische Verbindung von der Zusammensetzung $C_{11}H_{13}NO_3$, für welche der Name Hydrastinin eingeführt wurde[1]).

Das Narkotin wird, wie Wöhler[2]) beobachtet hat und wie im Vorstehenden erörtert ist (s. p. 119), durch Oxydationsmittel in ganz ähnlicher Weise zerlegt. Es liefert ebenfalls auf der einen Seite Opiansäure, auf der anderen eine Base. Das basische Produkt des Narkotins, das Cotarnin, ist dem aus dem Hydrastin gewonnenen Körper, dem Hydrastinin, in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften ausserordentlich ähnlich.

Das Cotarnin besitzt die Zusammensetzung

$$C_{12}H_{15}NO_4;$$

für das Hydrastinin wurde die Formel

$$C_{11}H_{13}NO_3$$

ermittelt.

Die beiden Verbindungen unterscheiden sich demnach um „CH_2O“. Nun entsteht bekanntlich das Cotarnin beim Behandeln des Narkotins mit oxydierenden Agentien nach folgender Gleichung:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4.$$

Die Spaltung des Hydrastins, für das die Formel $C_{21}H_{21}NO_6$ von Freund[3]) ermittelt und durch Eykmann[4]) bestätigt wurde, vollzieht sich in folgender Weise:

$$C_{21}H_{21}NO_6 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{11}H_{13}NO_3.$$

Die Differenz von CH_2O in der Zusammensetzung der basischen Körper liess nunmehr den Schluss zu, dass das Cotarnin als methoxyliertes Hydrastinin, das Narkotin als ein in seinem

---

A. Thauss, Beitrag zur Kenntnis des Hydrastins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.
P. Eschert, Einige Derivate des Hydrastinins, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.
Sammlung chemischer und chem.-techn. Vorträge von Ahrens, II. Bd. p. 66.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 19.

[2]) Ann. d. chem. **50**, 25.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 90.

[4]) Rec. trav. chim. **5**, 290.

stickstoffhaltigen Komplex methoxyliertes Hydrastin aufzufassen sei, eine Folgerung, die auch von E. Schmidt[1]) gezogen und durch Methoxylbestimmungen nach Zeisels Methode erwiesen worden ist.

Das soeben erwähnte Hydrastinin ist für die Lösung der Konstitutionsfrage des Hydrastins von grosser Bedeutung gewesen und muss deshalb eingehend besprochen werden.

Untersuchung des Hydrastinins und seiner Derivate.

1. Nachweis der Aldehydgruppe im Hydrastinin.

Das Hydrastinin $C_{11}H_{13}NO_3$ (Krystalle von Schmp. 116 bis 117 °) besitzt Aldehydnatur. Es folgt dies aus seiner Fähigkeit, ein Oxim zu bilden[2]) und aus seinem Verhalten gegen Alkali. Beim Kochen mit Kalilauge entstehen aus Hydrastinin das *„Hydrohydrastinin“* [3]) $C_{11}H_{13}NO_2$ (Schmp. 66 °) und das *Oxyhydrastinin* $C_{11}H_{11}NO_3$ (Schmp. 97 bis 98 °) in etwa gleichen Teilen[4]).

$$2C_{11}H_{13}NO_3 + H_2O = C_{11}H_{13}NO_2 + C_{11}H_{11}NO_3 + 2H_2O.$$

Diese Umsetzung ist ganz analog derjenigen, welche die aromatischen Aldehyde unter dem Einfluss von Alkalien erleiden, und bei welcher aus zwei Molekülen des Aldehyds ein Molekül Alkohol und ein Molekül Säure gebildet wird.

Noch andere Beobachtungen sprechen dafür, dass das Hydrastinin als Aldehyd, die Hydrobase als der entsprechende Alkohol und der Oxykörper als die zugehörige Säure aufzufassen sei.

Die leichte Ueberführung des Hydrastinins in die Hydroverbindung durch Reduktionsmittel (s. Anm. 3) entspricht der Reduktion des Aldehyds zum Alkohol. Umgekehrt lässt sich das Hydrohydrastinin — der Alkohol — durch gelinde Oxydation in das Hydrastinin — den Aldehyd — verwandeln[5]), und letzterer geht bei weiterer Oxydation in das Oxyhydrastinin — die Säure — über[6]).

[1]) Arch. d. Pharm. **226**, 363.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 457.

[3]) Dieselbe Base lässt sich auch erhalten durch Reduktion des Hydrastinins mit Zink oder Natriumamalgam in saurer Lösung, oder durch Reduktion des Hydrastinins auf elektrolytischem Wege (Bandow u. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1577).

[4]) Ber. d. d. chem Ges. **20**, 2400.

[5]) Ber d. d. chem. Ges. **20**, 2403.

[6]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 456.

Aber nur der Aldehyd ist als solcher existenzfähig, während der Alkohol und die Säure sofort unter Wasserabspaltung in Isochinolinderivate übergehen.

Die Formel des Hydrastinins lässt sich also folgendermassen auflösen:

$$C_{11}H_{13}NO_3 \longrightarrow C_{11}H_{12}NO_2\,(CHO)$$

2. Abbau des Hydrastinins durch Oxydation.

Verdünnte Salpetersäure bewirkt bei längerem Kochen die Bildung von *Apophyllensäure* $C_8H_7NO_4$

OOC— N.CH_3
HOOC—

(Beweis für die Konstitution derselben s. p. 124 ff.).

Kaliumpermanganat (in alkalischer Lösung) führt das Hydrastinin in das schon erwähnte *Oxyhydrastinin*[1]) $C_{11}H_{11}NO_3$ über. Dieses ist nur das erste Produkt der Reaktion und wird bei weiterer Einwirkung glatt in eine einbasische Säure — die *Hydrastininsäure*[2]) — $C_{11}H_9NO_6$ — verwandelt.

Diese liefert beim Kochen mit Salpetersäure eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{10}H_7NO_4$, welche durch Kochen mit Kalilauge in Methylamin und eine zweibasische Säure $C_9H_6O_6$, *Hydrastsäure*, gespalten wird

$$C_{10}H_7NO_4 + 2\,KOH = NH_2.CH_3 + C_9H_4O_6K_2.$$

Die Hydrastsäure wird durch Salpetersäure in den *Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins*

$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_2(NO_2)_2$

übergeführt.

Die Entstehung dieser Verbindung gestattet nun einen Schluss auf den Verlauf der soeben besprochenen Reaktionen und die Natur der dabei entstehenden Substanzen.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 456.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 1158 u. 1322.

Es bildet sich nämlich der Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins unter ganz denselben Bedingungen wie aus Hydrastsäure, auch aus Piperonylsäure.

Berücksichtigt man nun das analoge Verhalten der Hydrastsäure

$$C_7H_4O_2(CO_2H)_2$$

und der Piperonylsäure

$$C_7H_5O_2(COOH)$$

und vergleicht die Formeln beider, welche sich nur um die Elemente einer Molekel Kohlensäure unterscheiden, so gelangt man zu dem Schluss, dass die Hydrastsäure als Piperonylsäure aufzufassen ist, in der ein Wasserstoffatom durch die Carboxylgruppe ersetzt ist:

$CH_2\langle O_2 \rangle C_6H_3$—COOH

Pyperonylsäure [1])

$CH_2\langle O_2 \rangle C_6H_2$(—COOH)(—COOH)

Hydrastsäure [2])
Normetahemipinmethylenäthersäure.

Die Leichtigkeit, mit der die Hydrastsäure in ihr Anhydrid übergeht, liess schliessen, dass sich die beiden Carboxylgruppen in der Nachbarstellung befinden und der weitere Abbau der Säure gab vollständigen Aufschluss über die Stellung der Substituenten [3]).

---

[1]) Ueber Piperonylsäure s. Fittig u. Remsen, Ann. d. Chem. **159**, 139; **168**, 94; ferner p. 21 dieses Buches.

[2]) Ann. d. Chem. **271**, 323, 324, 325.

[3]) Mit dem Abbau des Hydrastinins zur Apophyllensäure einerseits, zur Hydrastsäure andererseits war ein wesentlicher Schritt zur Aufklärung der Konstitution jener Verbindung gethan. Dieselbe musste zum dem Komplex

$CH_2\langle$O—C, O—C ... N.CH_3 (C C C C C C)

in nächster Beziehung stehen, welcher, wie das Hydrastinin selbst 11 Kohlenstoffatome enthält und bei Zerstörung des Benzolkernes die Apophyllensäure,

$CH_2O_2\langle$ ... N.CH_3 ⟶ O—CO ... N.CH_3, HO_2C

Die Verbindung $C_{10}H_7NO_4$, welche durch Kochen mit Kalilauge unter Aufnahme zweier Molekeln Wasser in Hydrastsäure und Methylamin gespalten wird, ist alsdann als das *Methylimid der Hydrastsäure* aufzufassen:

$$CH_2{<}\begin{smallmatrix}O\\O\end{smallmatrix}{>}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}CO\\CO\end{smallmatrix}{>}N\,.\,CH_3 + 2\,KOH =$$

Hydrastsäuremethylimid

$$CH_2{<}\begin{smallmatrix}O\\O\end{smallmatrix}{>}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}COOK\\COOK\end{smallmatrix} + NH_2\,.\,CH_3$$

Hydrastsaures Kalium.

Das Hydrastsäuremethylimid wurde durch Oxydation der Hydrastininsäure gewonnen. Diese Reaktion vollzieht sich nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Hydrastininsäure}}{C_{11}H_9NO_6} + O = \underset{\text{Hydrastsäure-methylimid.}}{C_{10}H_7NO_4} + CO_2 + H_2O$$

Es lassen sich aus dieser Reaktion für die *Hydrastininsäure* mehrere Konstitutionsformeln ableiten, von denen die folgende der Bildungsweise und den Umsetzungen derselben am besten enspricht;

$$CO_2{<}\begin{smallmatrix}O\\O\end{smallmatrix}{>}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}CO-NH\,.\,CH_3\\CO-COOH\end{smallmatrix}$$

Hydrastininsäure.

Der Uebergang in Hydrastsäuremethylimid geht dann in folgender Weise vor sich:

$$CH_2{<}\begin{smallmatrix}O-\\O-\end{smallmatrix}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}CO-N\,H\,CH_3\\CO-COOH\end{smallmatrix} + O \longrightarrow$$

$$CH_2O_2{<}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}CO\\CO\end{smallmatrix}{>}N\,.\,CH_3 + H_2O + CO_2$$

---

bei Zerstörung des Stickstoff enthaltenden Ringes die Hydrastsäure

$$CH_2O_2{<}C_6H_2{<}\cdots N\,.\,CH_3 \longrightarrow CH_2O_2{<}C_6H_2{<}\begin{smallmatrix}CO_2H\\CO_2H\end{smallmatrix}$$

zu liefern vermag.

Aus der Konstitution der Hydrastininsäure lässt sich weiter auf die des Oxyhydrastinins schliessen, durch dessen Oxydation jene entsteht

$$CH_2\begin{matrix}\diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup\end{matrix}C_6H_2\begin{matrix}\diagup CO - N . CH_3 \\ \qquad | \\ \diagdown CH_2 - CH_2\end{matrix} + 3O =$$

Oxyhydrastinin

$$CH_2\begin{matrix}\diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup\end{matrix}C_6H_2\begin{matrix}\diagup CO - NH . CH_3 \\ \diagdown CO - COOH\end{matrix} + H_2O$$

Hydratstininsäure.

3. *Abbau des Hydrastinins durch Methylierung.*

Durch den vorstehend beschriebenen Abbau des Hydrastinins bis zur Hydrastsäure ist der Komplex

$$CH_2O_2\langle C_6H_2 \begin{matrix}\diagup C \\ \diagdown C\end{matrix}$$

im Molekül der Base nachgewiesen, auch ist ferner das Vorhandensein einer am Benzolkern stehenden Aldehydgruppe erörtert.

Demnach kann die Formel des Hydrastinins in folgender Weise aufgelöst werden:

$$CH_2O_2 | C_6H_2 \begin{matrix}\diagup CH = O \\ \diagdown C_3H_8N\end{matrix}$$

Auch über den Rest „C_3H_8N“ folgte insofern aus vorstehendem schon einiges, als durch die Ueberführung des Hydrastinins in Apophyllensäure und Hydrastmethylimid der Nachweis erbracht war, dass das Stickstoffatom mit einer Methylgruppe verbunden ist (vergl. auch Anmerkung 3 p. 139).

Die völlige Klärung der Konstitution des Hydrastinins hat dann der Abbau desselben durch Methylierung erbracht.

Digeriert man Hydrastinin mit Jodmethyl, so werden zwei Methylgruppen aufgenommen und es entsteht das „*Trimethylhydrastylammoniumjodid*“ [1]).

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2329.

$$CH_2O_2 \left| \bigcirc \right\langle \begin{matrix} CH:O \\ C_2H_4NH.CH_3 \end{matrix} + 2\,CH_3J =$$

$$CH_2O_2 \left| \bigcirc \right\langle \begin{matrix} CH:O \\ C_2H_4N(CH_3)_2.CH_3J \end{matrix} + HJ$$ [1])

Das Vorhandensein eines fünfwertigen mit drei Methylgruppen beladenen Stickstoffatomes ging aus der Spaltung des Jodmethylats bei der Einwirkung von Alkali hervor, indem es dabei in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper zerfällt:

$$C_{13}H_{18}NO_3J + KOH = KJ + H_2O + N(CH_3)_3 + C_{10}H_8O_3.$$

Der stickstofffreie Körper, *Hydrastal* genannt, hat die Konstitution

$$CH_2O_2 \left| \bigcirc \right\langle \begin{matrix} CH:O \\ CH=CH_2 \end{matrix}$$

was durch die Darstellung des Hydrazons und die Ergebnisse der Oxydation bewiesen worden ist [2]).

Versucht man nun die Konstitution des Hydrastinins aus all den erörterten Thatsachen zu entwickeln, so gibt die Formel

$$CH_2O_2 \left\langle \begin{matrix} CH \\ CH \end{matrix} \right\rangle \begin{matrix} C-CH:O \\ C-CH_2.CH_2.NHCH_3 \end{matrix}$$

Hydrastinin

in befriedigender Weise Auskunft über alle Erscheinungen, welche beim Studium dieser Verbindung beobachtet worden sind, insbesondere über deren Beziehungen zum Isochinolin. So zum Beispiel erklärt

---

[1]) Der freiwerdende Jodwasserstoff vereinigt sich natürlich mit noch unangegriffenem Hydrastinin, so dass auch jodwasserstoffsaures Hydrastinin auftritt.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2333. Ann. d. Chem. **271**, 332.

sich die eigentümliche Erscheinung, dass die Salze des Hydrastinins ein Molekül Wasser weniger enthalten als die freie Base durch die Annahme, dass bei der Salzbildung Ringschliessung eintritt[1]).

CH CH:O
C
O—C NH.CH_3
CH_2 + HCl =
O—C CH_2
C
CH CH_2

Hydrastinin

CH CH
C
O—C N CH_3 Cl
CH_2 + H_2O
O—C CH_2
C
CH CH_2

salzsaures Hydrastinin.

Auch die Beziehungen des Hydrastinins zum Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin, welche, wie erwähnt, in demselben Verhältnis stehen, in welchem ein Aldehyd zu dem entsprechenden Alkohol und der zugehörigen Säure sich befindet, lassen sich gut zum Ausdruck bringen

CH_2O_2 — CH_2OH, $CH_2.CH_2.NHCH_3$ ⟵ CH_2O_2 — COH, NH.CH_3, CH_2, CH_2 ⟶

Alkohol — Hydrastinin (Aldehyd)

↓ $-H_2O$

CH_2
N.CH_3
CH_2O_2
CH_2
CH_2

Hydrohydrastinin

[1]) Vergl. das Kapitel über Narkotin p. 129.

COOH
CH_2O_2 NH . CH_3
CH_2
CH_2
Säure

$-H_2O$

CO
CH_2O_2 N . CH_3
CH_2
CH_2
Oxyhydrastinin.

Nur der Aldehyd ist als solcher existenzfähig, während der Alkohol und die Säure sofort unter Wasserabspaltung in Isochinolinderivate übergehen.

Dass das Hydrohydrastinin eine tertiäre Basis ist und eine geschlossene stickstoffhaltige Kette enthält, geht aus seinem Verhalten bei der erschöpfenden Methylierung[1]) hervor.

Das Hydrohydrastininmethylchlorid erleidet beim Kochen mit Alkali dieselbe Aufspaltung wie sie A. W. v. Hofmann zuerst beim Methylpiperidinmethyljodid beobachtet hat.

CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, N$\langle$$CH_3$, CH_3, J $+ KOH =$ CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CH, N$\langle$$CH_3$, CH_3 $+ KJ + H_2O$

Methylpiperidinmethyljodid — Dimethylpiperidin

CH_2O_2 CH_2, CH_2, CH_2, N$\langle$$CH_3$, CH_3, Cl $+ KOH =$

Hydrohydrastininmethylchlorid[2])

---

[1]) Ber. d. d chem. Ges. **24**, 2730. Ann. d. Chem. **271**, 336.

[2]) Es ist bemerkenswert, dass die Aufspaltung bei dem entsprechendeu Methyljodid nicht gelingt.

CH_2

CH_2O_2 $N<^{CH_3}_{CH_3}$ $+ KCl + H_2O$

CH_2

CH

Methylhydrohydrastinin.

Konstitution des Hydrastins.

Wie bereits erwähnt ist (s. p. 136), zerfällt das Hydrastin bei gelinder Oxydation fast quantitativ in Opiansäure und Hydrastinin.

Die Konstitution der Opiansäure wird durch die Formel [1])

$O.CH_3$

$-OCH_3$

$-CO_2H$

wiedergegeben. $CH:O$

Die Struktur des Hydrastinins ist im vorhergehenden erörtert.

Der Umstand, dass jedes der Spaltungsprodukte eine Aldehydgruppe enthält, während eine solche in dem Hydrastin selbst nicht nachgewiesen werden kann, liess vermuten, dass die Kohlenstoffatome dieser Gruppen an der Verbindung der beiden Komplexe beteiligt sind. Dieser Auffassung wurde ursprünglich von Freund durch die Formel

$O.CH_3$

$-O.CH_3$

$-COOH$

C

$|||$

C

$NHCH_3$

CH_2O_2

CH_2

CH_2

[1]) Wegscheider, Wien. Monatsh. 8, 348.

Ausdruck verliehen [1]). Doch stand dieselbe mit verschiedenen Thatsachen nicht im Einklang. Insbesondere liess sie das Hydrastin als sekundäre Base erscheinen, während eingehende Versuche die tertiäre Natur desselben erwiesen hatten.

Gleichzeitig mit der von Freund über das Hydrastin geäusserten Ansicht hat Roser [2]) (s. p. 154) im Anschluss an seine Untersuchungen über das Narkotin eine Formel für letzteres aufgestellt. Mit Rücksicht auf die im vorstehenden erörterten Beziehungen zwischen Narkotin und Hydrastin lag es nahe, diese Formel auf das Hydrastin zu übertragen. Thut man dies, so ist das Hydrastin als lactonartige Verbindung tertiärer Natur folgendermassen aufzufassen:

$O.CH_3$
$—O.CH_3$
$—CO$
$CH—O$
CH
$O—$
CH_2
$O—$
$N.CH_3$
CH_2
CH_2

Eine ganze Reihe von Versuchen hat diese Auffassung bestätigt.

Verhalten des Hydrastins gegen Jodalkyle [3]). Mit Jodalkylen, zum Beispiel mit Jodmethyl, vereinigt sich das Hydrastin sehr leicht. Das Hydrastinmethyljodid wird beim Kochen mit Alkali unter Sprengung des Isochinolinringes gespalten. Das so entstehende „*Methylhydrastin*“ addiert wieder Jodmethyl und das entstandene Methylhydrastinmethyljodid kann in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper zerlegt werden.

Wir haben hier wieder jene Reihenfolge von Reaktionen, wie sie zum ersten Male von A. W. Hofmann beim Piperidin und Coniin beobachtet und dann von anderen Forschern bei einer grossen Zahl von Alkaloiden angetroffen worden ist.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2387.

[2]) Ann. d. Chem. **254**, 357.

[3]) Freund, ebenda **271**, 347 ff. E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **228**, 240.

OCH_3 | $—OCH_3$ | $—CO$ | $CH—O$ | CH | J | $N—R$ | CH_3 | CH_2O_2 | CH_2 | CH_2 ⟶ OCH_3 | $—O.CH_3$ | $—CO$ | $C—O$ | CH | $N<^{R}_{CH_3}$ | CH_2O_2 | CH_2 | CH_2

Hydrastinalkyljodid — Alkylhydrastin.

Die *Alkylhydrastine* erscheinen nach dieser Formel als Abkömmlinge eines durch die Untersuchungen Gabriels wohlbekannten Körpers, nämlich als im Kern substituierte Derivate des Benzylidenphtalids:

$—CO$ | $C—O$ | CH — $—CO$ | $C—O$ | CH | CH_2O_2 | $—CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$

Benzylidenphtalid — Alkylhydrastin.

In der That ist das Verhalten der Alkylhydrastine so analog demjenigen des Benzylidenphtalids, dass an eine nahe Verwandtschaft dieser Verbindungen nicht gezweifelt werden kann. Wie dieses beim Kochen mit Alkalien unter Aufspaltung der Lactonbindung in das Kaliumsalz der Desoxybenzoïncarbonsäure übergeht [1]), so nehmen auch die Alkylhydrastine bei der gleichen Behandlung die Elemente von einem Molekül Alkali auf und es entstehen Kalisalze, aus denen man durch genaue Neutralisation eine neue Klasse von Körpern, die „*Alkylhydrasteïne*“ [2]) gewinnen kann.

[1]) Gabriel u. Michael, Ber. d. d. chem. Ges. 11, 1018.

[2]) Freund, Ann. d. Chem. 271, 352. E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 228, 221 ff.

—CO
C——O
CH
$+ H_2O$ ⟶
—COOH
C—OH
CH
⟶
—COOH
CO
CH_2

Benzylidenphtalid

Desoxybenzoïncarbonsäure

OCH_3
$—OCH_3$
—CO
C——O
CH
$—CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$
CH_2O_2

Alkylhydrastin

$+ H_2O$ ⟶

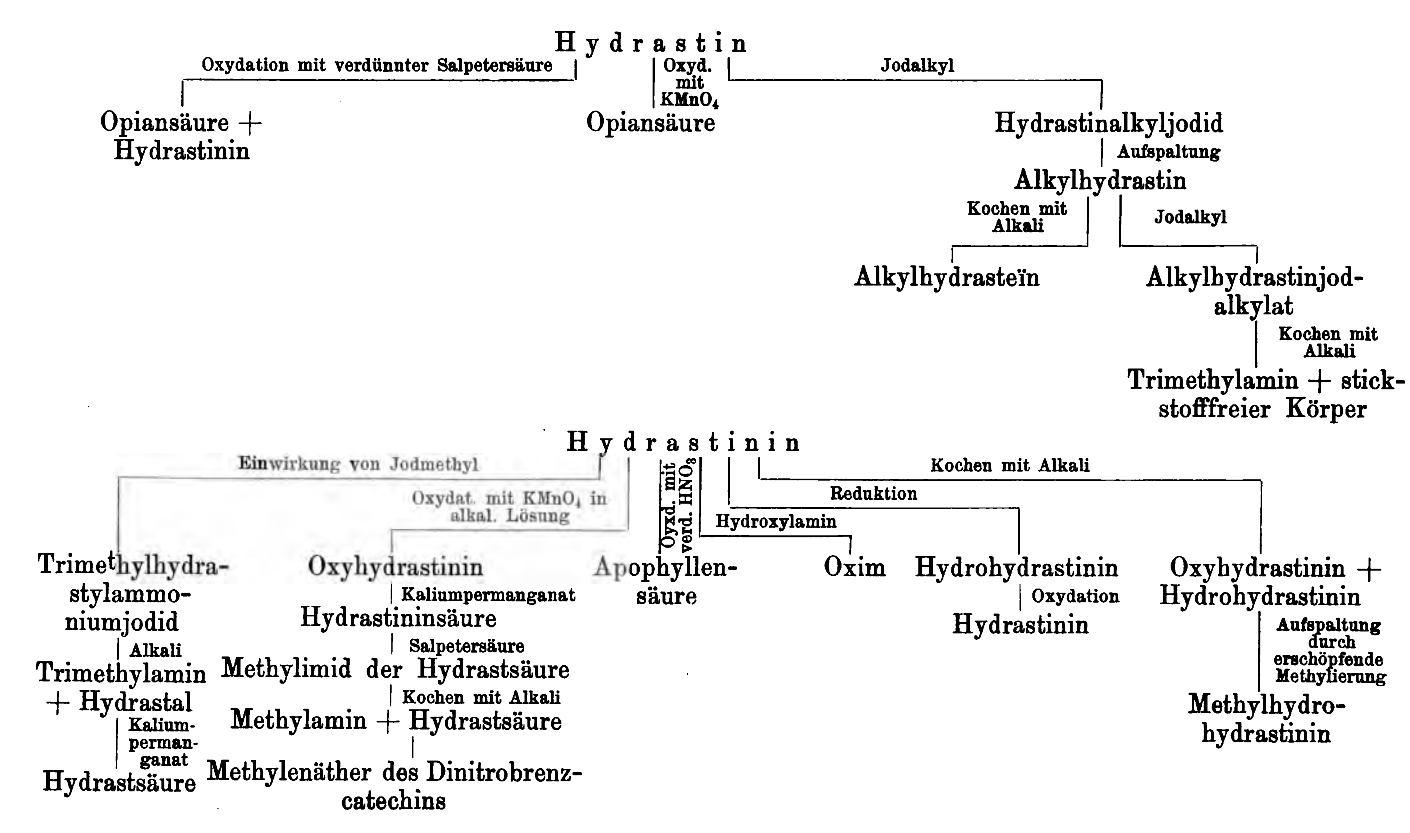
$O . CH_3$
$—O . CH_3$
—COOH
C—OH
CH
$—CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$
CH_2O_2

⟶

$O . CH_3$
$—O . CH_3$
—COOH
CO
CH_2
$—CH_2 . CH_2 . N<^{R}_{CH_3}$
CH_2O_2

Alkylhydrasteïn.

Spaltungen und Umwandlungen des Hydrastins und Hydrastinins.



Die in den Alkylhydrasteïnen vorhandene Ketongruppe ist sowohl durch Hydroxylamin, wie auch durch Phenylhydrazin leicht nachweisbar [1].

Die Analogie zwischen dem Benzylidenphtalid einerseits und den Alkylhydrastinen andererseits gibt sich auch in dem Verhalten jener Körper gegen Ammoniak und Amine zu erkennen [2].

Zur Erleichterung der Uebersicht sind auf p. 149 die wichtigeren Umwandlungs- und Spaltungsprodukte des Hydrastins (bezw. Hydrastinins) noch einmal zusammengestellt.

Auch zur Synthese des Hydrastins ist insofern schon ein Schritt gethan, als es gelungen ist, das Hydrohydrastinin und damit auch das Hydrastinin künstlich darzustellen.

Synthese des Hydrastinins [3].

Das Hydrastinin ist nach der im vorstehenden erörterten Formel

```
                 C      C/H
                / \   / \\O
       /O—C        C
   CH2<     |      ||      |NH.CH3
       \O—C        C       |CH2
                \ /  \   /
                 CH    CH2
```

als ein Piperonal aufzufassen, welches in der Orthostellung zur Aldehydgruppe eine stickstoffhaltige Seitenkette trägt. Durch Reduktion mit Zink und Salzsäure wird demselben, wie bereits erwähnt, ein Sauerstoff entzogen, und es entsteht unter Ringschliessung das Hydrohydrastinin.

```
                 CH     CH2
                //  \ C /  \
       /O—C         |       N.CH3
   CH2<     |       ||      |
       \O—C         C       CH2
                \\ /  \   /
                 CH    CH2
```

Dieses Isochinolinderivat war die Brücke, über welche die Synthese des Hydrastinins von Fritsch [3] ausgeführt wurde.

---

1) Freund, Ann. d. Chem. 271, 356.

2) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 2897, 2910, 2914, 3120. Ann. d. Chem. 271, 358 ff.

3) Ann. d. Chem. 286, 18.

Fritsch hatte gefunden, dass die Kondensationsprodukte aromatischer Aldehyde mit Acetalamin unter der Einwirkung von Schwefelsäure Alkohol abspalten und in Isochinolinderivate übergehen.

So entsteht aus Piperonal und Acetalamin Piperonalacetalamin,

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CHO + H_2N{-}CH_2{-}CH(OC_2H_5)_2 =$$

Piperonal Acetalamin

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CH = N{-}CH_2{-}CH(OC_2H_5)_2 + H_2O$$

Piperonalacetalamin

welches durch den kondensirenden Einfluss einer 72%igen Schwefelsäure in Methylendioxyisochinolin übergeführt wird.

```
            CH    CH                                CH    CH
          //   \ C /  \\                          //   \ C /  \\
    ,O—C           N                        ,O—C           N
CH2<    |    ||    |          = CH2<            |    ||    |  +2C2H5OH
    \O—C           CH2                      \O—C           CH
          \\   / CH  /                            \\   / C \  //
            CH    CH                                CH    CH
                (ÖC2H5)2
```

Piperonalacetalamin Methylendioxyisochinolin.

Das Jodmethylat dieser Verbindung bildet bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure Methylendioxy-n-methyltetrahydroisochinolin, welches sich mit dem Hydrohydrastinin in allen Eigenschaften itendisch erwies.

```
            CH    CH                                CH    CH2
          //   \ C /  \\                          //   \ C /  \
    ,O—C           N.CH3J                   ,O—C           N—CH3
CH2<    |    ||    |          →  CH2<           |    ||    |
    \O—C           CH                       \O—C           CH2
          \\   / C \  //                          \\   / C \  /
            CH    CH                                CH    CH2
```

Methylendioxyisochinolin-jodmethylat

Methylendioxy-n-Methyl-tetrahydroisochinolin (Hydrohydrastinin).

Das Hydrohydrastinin lässt sich nach Freund[1]) durch Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure in Hydrastinin überführen.

Mit dieser Synthese ist freilich nur der erste Schritt zu jener des Hydrastins gethan, denn, ganz abgesehen davon, dass sich die Opiansäure bisher noch der Synthese entzogen hat, ist auch der

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 2403.

Aufbau des Hydrastins aus seinen Spaltungsprodukten noch nicht gelungen.

Es sei noch bemerkt, dass das Hydrastinin ein Heilmittel [1]) bei gewissen Arten uteriner Blutungen ist [2]).

---

[1]) Vergl. hierüber: E. Falk, Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen, Therapeut. Monatsh. **1890**, 19. Archiv f. Gynäk. **37**, 295. Centralbl. f. Gynäk. **1891**, Nr. 49.

A. Czempin, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen, Centralbl. f. Gynäk. **1891**, Nr. 45.

P. Strassmann, Ueber Hydrastinin, Deutsche med. Wochenschr. **1891**, 1283.

P. Baumm, Hydrastinin bei Blutungen in der dritten Nachgeburtsperiode, Therapeut. Monatsh. 1891.

Abel, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen, Berl. klin. Wochenschrift **1892**, Nr. 3.

[2]) Der Extrakt der Wurzel Hydrastis Canadensis, aus dem das Hydrastin gewonnen wird, hat in Amerika schon lange therapeutische Verwendung gefunden. Im Jahre 1883 ist er von Schatz (Archiv. f. Gynäk. **22**, H. 1 u. 2) als Mittel zur Bekämpfung uteriner Blutungen empfohlen worden und hat sich dann schnell Eingang in den Arzneischatz verschafft. Da die Droge hauptsächlich Berberin (4 p. c.) und daneben Hydrastin (ca. 1 p. c.) enthält und andere Berberin enthaltende Pflanzen eine Anwendung als Styptica nicht erfahren haben, lag die Vermutung nahe, dass die Wirksamkeit der Hydrastiswurzel ihrem Gehalt an Hydrastin zuzuschreiben sei. Die pharmakologische Untersuchung des Hydrastins (E. Falk, Hydrastin und Hydrastinin, Virchows Arch. **190**, 399) hat ergeben, dass dasselbe klinisch nicht zu verwenden ist.

Nun ist aber die Wirkung der Hydrastis eine kumulative; das Mittel wirkt kaum oder doch nur recht unsicher bei bereits eingetretener Blutung, während es gute Resultate erzielt, wenn es längere Zeit hindurch vor Eintritt der Blutung gegeben wird. Dieses Verhalten rief die Vermutung hervor, dass das Mittel erst dann seine Wirkung entfalten kann, wenn unter dem langsam oxydierenden Einfluss des Organismus eine Spaltung des Hydrastins in Opian- resp. Hemipinsäure und Hydrastinin eingetreten ist, dass also die letztgenannte Base die eigentlich wirksame Substanz der Hydrastis sei.

Narceïn.

OCH_3
$-OCH_3$
$-COOH$
CO
CH_2
$CH_3.O-$ $-CH_2.CH_2.N<^{CH_3}_{CH_3}$
O O
CH_2

oder

$O.CH_3$
$-O.CH_3$
$-COOH$
CO
CH_2
$-CH_2.CH_2.N<^{CH_3}_{CH_3}$
$-O.CH_3$
O O
CH_2

Das Narceïn (weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 171 °) findet sich in kleiner Menge (0,1 %) im Opium.

Es wurde darin im Jahre 1832 von Pelletier[1]) aufgefunden und ist nur wenigemal zum Gegenstand chemischer Forschung gemacht worden.

Nachdem sowohl der Entdecker wie auch später Couerbe[2]) Formeln für dasselbe aufgestellt hatten, gelangte Anderson[3]) auf Grund seiner Analysen der Base, ihres Chlorhydrates und Platindoppelsalzes dazu, die Zusammensetzung $C_{23}H_{29}NO_9 + 2H_2O$ anzunehmen, welche von allen späteren Bearbeitern des Narceïns, insbesondere von Hesse[4]), Beckett und Wright[5]), Claus und Meixner[6]) bestätigt

---

[1]) Ann. d. Chem. **5**, 163.
[2]) Ann. d. Chem. **17**, 171.
[3]) Ann. d. Chem. **86**, 182.
[4]) Ann. d. Chem. **129**, 250.
[5]) Journ. Chem. Soc. **28**, 699.
[6]) Journ. prakt. Chem. **37**, 1.

worden ist. Erneute Analysen, ausgeführt von Freund und Frankforter[1]), führten jedoch zu dem Ergebnis, dass dem Narceïn nicht die Formel

$$C_{23}H_{29}NO_9 + 2H_2O,$$

sondern die Zusammensetzung

$$C_{23}H_{27}NO_8 + 3H_2O$$

zukommt.

Ueberführung von Narkotin in Narceïn.

Eine Verbindung von gleicher Zusammensetzung wie das Narceïn hat Roser aus dem Jodmethylat des Narkotins dargestellt. Durch Erhitzen mit Alkali zerfällt dasselbe, indem eine Umlagerung vor sich geht:

$$C_{22}H_{23}NO_7 . CH_3J + KOH = KJ + C_{23}H_{27}NO_8.$$

Anfangs hielt Roser beide Verbindungen für identisch[2]).

Doch kam er von dieser Ansicht wieder ab, insbesondere deshalb, weil sein Produkt sich physiologisch unwirksam erwies[3]). Er bezeichnete dasselbe demzufolge mit dem Namen: *„Pseudonarceïn“* [4]).

Freund und Frankforter haben dann eine nochmalige Vergleichung von Narceïn und Pseudonarceïn und ihren Derivaten durchgeführt[5]) und die Identität beider Verbindungen endgiltig festgestellt.

Unter Zugrundelegung der von Roser[6]) für das Narkotin ermittelten Konstitution (s. Narkotin p. 132) und unter Berücksichtigung der von Freund beim Studium des „Methylhydrasteïns“ gewonnenen Erfahrungen[7]) (s. p. 147 ff.) kann sich die Umwandlung des Narkotinmethyljodids bei der Behandlung mit Alkali nur in folgender Weise vollziehen:

---

[1]) Freund u. Frankforter, Ann. d. Chem. **277**, 20. Frankforter, Inaug.-Dissert., Berlin 1893: „Beitrag zur Kenntnis des Narceïns“.

[2]) Deutsches Reichspatent 44890, Klasse 12.

[3]) Ann. d. Chem. **254**, 357.

[4]) Ann. d. Chem. **247**, 167.

[5]) Ann. d. Chem. **277**, 31 ff.

[6]) Ann. d. Chem, **254**, 357.

[7]) Ann. d. Chem. **271**, 347 ff.

Narkotinmethyljodid $\xrightarrow{KOH}$ I. $\xrightarrow{H_2O}$ II. $\longrightarrow$ III.

Pseudonarceïn (Narceïn).

Das durch Formel I angedeutete Zwischenprodukt ist noch nicht isoliert worden; beim Hydrastin hingegen vollzieht sich, wie erörtert, die Reaktion stufenweise, indem das Jodmethylat erst in das Methylhydrastin übergeht, welches durch Aufspaltung der Lactonbindung in Methylhydrasteïn verwandelt werden kann (s. Hydrastin p. 148).

Konstitution des Narceïns.

Aus der Ueberführung von Narkotin in Narceïn folgt für das letztere die durch Formel III wiedergegebene Konstitution.

Was die Stellung der Substituenten in dem zweiten Benzolkern betrifft, so ist diejenige der Seitenkette ($-CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$) ohne weiteres gegeben, während für die Gruppen CH_2O_2 und CH_3O aus Rosers Untersuchungen benachbarte Lagerung hervorgeht. Macht man ferner noch die Annahme, dass im Narkotin die Gruppe CH_2O_2 sich an derselben Stelle wie im Hydrastin befindet [1]) (s. p. 146), so sind für die Struktur des Narceïns nur die beiden eingangs angeführten Formeln möglich.

Das Narceïn erscheint hiernach als tertiäre Base und als substituiertes Phenylbenzylketon.

Die tertiäre Natur des Narceïns ist von Beckett und Wright [2]) erwiesen.

Die Anwesenheit einer Ketongruppe im Molekül des Narceïns liess sich durch Darstellung eines Phenylhydrazons und eines Oxims bestätigen [3]). Auch durch Darstellung einer Anzahl von anderen Verbindungen wurde diese Formel von Freund [4]) noch etwas näher begründet [5]).

Berberin [6]).

Das Berberin ist eines der wenigen Alkaloide, die sich in ganz verschiedenen Pflanzenfamilien vorfinden. Es ist im Jahre 1826 aus der Rinde

---

[1]) Freund, Ann. d. Chem. **271**, 346.

[2]) Journ. chem. Soc. **28**, 699.

[3]) Ann. d. Chem. **277**, 27.

[4]) Freund, Ann. d. Chem. **286**, 248. Hugo Michaels, Beitrag zur Kenntnis des Narceïns und Thebaïns, Inaug.-Dissert., 1895.

[5]) Was die aus den Untersuchungen von Claus und Meixner (Journ. prakt. Chem. **37**, 1) hervorgehenden Beziehungen des Narceïns zum Naphtalin anbetrifft, so kann man mit Hilfe der angeführten Narceïnformeln allerdings Derivate des Naphtalins konstruieren. Doch ist es in manchen Fällen, z. B. für die Bildung der Narceïnsäure und ihre Spaltung in Kohlensäure, Dimethylamin und Dioxynaphtalindicarbonsäure, nicht möglich, eine befriedigende Erklärung zu geben. Diese Versuche dürften nicht ganz einwandsfrei sein und werden deshalb hier nicht weiter erörtert.

[6]) Vergl. La Constitution chimique des Alcaloides végétaux par Amé Pictet, Paris G. Masson 1897 (II. Aufl.).

von *Xanthoxylum clava Herculis* von Chevallier und Pelletan dargestellt, welche ihm den Namen „Xanthopicrit" gaben. Büchner bemerkte es 1837 in der Wurzel der Berberitze. Perrins gewann es aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis*, wo es das Hydrastin begleitet. Andere Beobachter begegneten ihm auch in einer grossen Zahl von Pflanzen aus den Gattungen *Coptis*, *Cocculus*, *Coccinium*, *Coelocline*, *Geoffroya* etc.

Die Formel des Berberins, die lange unbestimmt war, ist durch die Untersuchungen von Perkin jun. als

$$C_{20}H_{17}NO_4$$

festgestellt. Ihm verdankt man auch hauptsächlich die Konstitutionserschliessung des Berberins[1]).

Es krystallisiert in gelben Prismen mit $5^1/_2$ Molekülen Wasser, von denen drei bei 100° entweichen. Wasserfrei schmilzt es bei 120°, zersetzt sich bei 160° und ist in Wasser wenig löslich. Seine Salze sind gelb gefärbt.

Das Berberin ist eine tertiäre Base. Nach Henry[2]) und Bernheimer[3]) gibt das Berberin mit den Alkylhalogenen Additionsprodukte.

Durch Reduktion mittelst Zink und Schwefelsäure wird das Berberin in *Hydroberberin* $C_{20}H_{21}NO_4$ verwandelt, das unter der Einwirkung schwacher Oxydationsmittel das Berberin wieder zurückbildet.

Das Hydroberberin ist eine tertiäre Base.

Beim Erhitzen mit rauchender Jodwasserstoffsäure werden zwei Methylgruppen aus dem Berberin abgespalten und es entsteht das *Berberolin* $C_{18}H_{13}NO_4$.

Berberin, mittelst Salpetersäure oxydiert, ergibt die Berberonsäure[4]).

Bei der Oxydation mittelst Kaliumpermanganat unter bestimmten Bedingungen entsteht eine stickstoffhaltige Säure vom Schmelzpunkt 238—242° (*Carbocinchomeronsäure?*) und die *Hemipinsäure*[5]), deren Identität mit der aus Narkotin und Hydrastin gewonnenen Hemipinsäure Schmidt und Kersten[6]) bewiesen haben.

Eine weitere Beziehung des Berberins zum Hydrastin wies Schmidt[7]) dadurch nach, dass er bei der Oxydation des Berberins in alkalischer Lösung durch Kaliumpermanganat die von Freund und Lachmann aus dem Hydrastin erhaltene *Hydrastsäure* (s. p. 139) gewann.

Endgiltig bewiesen ist die Verwandtschaft des Berberins zum Papaverin, Narkotin und Hydrastin durch die Arbeiten von Perkin, der aus dem Berberin die *Hydrastininsäure* und das *Oxyhydrastinin* gewann, die beide ja auch Zersetzungsprodukte des Hydrastinins sind (p. 141).

Kaliumpermanganateinwirkung unter bestimmten Bedingungen ergibt die

---

1) Perkin, Journ. Chem. Soc. **1889**, I, 63—90; Ber. d. d. chem. Ges. **22**, R. 194; **1890**, I, 991—1106; Ber. d. d. chem. Ges. **24**, R. 157.

2) Ann. d. Chem. **115**, 113.

3) Cazzetta chimica italiana **13**, 329; Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 2685.

4) Weidel, Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 410.

5) Schmidt u. Court, Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 2589. Schmidt u. Schilbach, Arch. d. Pharm. **1887**, 142.

6) Schmidt u. Kersten, Arch. d. Pharm. **1890**, 49.

7) Schmidt, Arch. d. Pharm. **228**, 596.

folgenden fünf Oxydationsprodukte, welche noch sämtliche zwanzig Kohlenstoffatome der Muttersubstanz enthalten:

Oxyberberin (Schmp. 198—200°)	$C_{20}H_{17}NO_5$
Dioxyberberin	$C_{20}H_{17}NO_6$
Berberal (Schmp. 149°)	$C_{20}H_{17}NO_7$
Anhydroberberilsäure (Schmp. 237°) . . .	$C_{20}H_{17}NO_8$
Berberilsäure (Schmp. 177—182°) . . .	$C_{20}H_{17}NO_9$

Die zweibasische Berberilsäure, welche durch Erhitzen in die *Anhydroberberilsäure* übergeht, wird beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Aufnahme von einem Molekül Wasser gespalten in *Hemipinsäure*

O.CH3
CH3.O— —COOH
—COOH

und *Amidoäthylpiperonylcarbonsäure*

O——CH2
COOH— —O
NH2.CH2.CH2—

Deshalb wird der Berberilsäure die Formel

O.CH3 O——CH2
CH3.O— —COOH HOOC— —O
—CO.NH.CH2.CH2—

zugeschrieben.

In analoger Weise zerfällt das Berberal durch Behandlung mit alkoholischer Kalilauge in das bei 182° schmelzende *Amidoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid* $C_{10}H_9NO_3$ und in die *Pseudoopiansäure* $C_{10}H_{10}O_5$ (Schmp. 121 bis 122°), welche ihrerseits durch heisse, konzentrierte Kalilauge in *Veratrinsäure* und Ameisensäure zerlegt wird.

Auf Grund dieser Spaltungen stellt Perkin[1]) für das Berberin folgende zwei Formeln auf, die auch das gesamte übrige Verhalten des Alkaloids gut erklären.

---

[1]) Perkin, Journ. chem. Soc. **1890**, I, 991; Ber. d. d. chem. Ges. **24**, Ref. 157.

I oder II

Man sieht, das Berberin ist ebenfalls ein Derivat des Isochinolins, aber noch verwickelter gebaut als die übrigen Alkaloide dieser Gruppe.

Die in diesen Formeln angenommene Stellung der Dioxymethylengruppe ist begründet durch die Beziehungen der Spaltungsprodukte des Berberins zum Oxyhydrastinin.

Zur leichteren Orientierung über die Beziehungen der in diesem Kapitel besprochenen Alkaloide zu einander dürfte es zweckmässig sein, die Formeln derselben noch einmal zusammenzustellen.

Papaverin

Hydrastin

Narkotin

Narceïn

—O.CH$_3$ —O.CH$_3$

—O.CH$_3$ —O.CH$_3$

C C

C ← Berberin → CH

CH C

N N

CH$_2$O$_2$ CH$_2$O$_2$

CH$_2$ CH$_2$

CH$_2$ CH$_2$

V.

Alkaloide der Morpholin?-Phenanthrengruppe.

Als Muttersubstanz der hier zu besprechenden Alkaloide
Morphin,
Codeïn und
Thebaïn
wird in der jüngsten Zeit die Morpholin genannte Base

$$\begin{array}{ccc} & O & \\ CH_2 & & CH_2 \\ CH_2 & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

angenommen. Diese Annahme hat aber noch keinen vollkommen sicheren Boden gewonnen.

Mit aller Sicherheit ist dagegen in den genannten Alkaloiden ein Phenanthrenkern nachgewiesen. Es erscheint uns deshalb geboten, hier die sonst befolgte Bezeichnungsweise nach dem basischen Komplex, der den Alkaloiden gemeinsam ist, insofern zu ergänzen, als wir diese Gruppe von Alkaloiden als Morpholin?-Phenanthrengruppe bezeichnen.

Ebensogut könnte die Bezeichnung „Alkaloide des Phenanthrenmorpholins?“ eingeführt werden.

Morphin und Codeïn.

Das Morphin ist die Hauptbase des Opiums (3—23 %). Es ist das erste aus dem Pflanzenreiche gewonnene Alkaloid. Seine Entdeckung durch den Apotheker Sertürner[1]) stammt aus dem

[1]) Trommsdorfs Journ. d. Pharmacie **18**, 1, 234; **14**, 1. 47; **20**, 99.

Jahre 1806. Die von Laurent[1]) bestimmte Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$.

Es krystallisiert aus Alkohol in kleinen Prismen, welche bei 230° unter Zersetzung schmelzen, ist sehr wenig in Wasser löslich, geruchlos, von bitterem Geschmack, linksdrehend und von narkotischer Wirkung.

Sein salzsaures Salz, $C_{17}H_{19}NO_3 . HCl + 3 H_2O$ *Morphinum hydrochloricum*, bildet seideglänzende, feine Nadeln und findet bekanntlich vielfache Anwendung als schmerzstillendes, schlaferregendes Mittel.

Die Lösungen des Morphins und seiner Salze werden durch Eisenchlorid dunkelblau gefärbt; die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure wird durch wenig Salpetersäure blutrot gefärbt.

Das Codeïn ist im Opium in geringerer Menge als das Morphin enthalten (0,3—2 %). Es wurde daraus 1832 von Robiquet[2]) isoliert. Seine Formel $C_{18}H_{21}NO_3 + H_2O$, die Gerhardt[3]) 1843 feststellte, lässt erkennen, dass es ein höheres Homologes des Morphins ist.

Das Codeïn krystallisiert in Prismen oder in Oktaëdern des rhombischen Systems; es schmilzt bei 153°, ist in Wasser und in den Alkalien wenig löslich, linksdrehend, sehr giftig und von ziemlich bitterem Geschmack und narkotischen Eigenschaften.

Da Morphin und Codeïn im Verhältnis der Homologie zu einander stehen, haben sich die Resultate, welche deren Untersuchung ergeben hat, in vielen Punkten gegenseitig ergänzt. Es erscheint uns deshalb vorteilhaft, Morphin und Codeïn im Zusammenhange zu besprechen.

Verhalten des Morphins gegen Oxydationsmittel.

Das Morphin ist sehr oxydationsfähig; es reduziert in der Kälte die Gold- und Silbersalze, vom Sauerstoff der Luft wird es schon in alkalischer Lösung oxydiert, ebenso von salpetriger Säure, Kaliumpermanganat und Ferricyankalium Bei allen diesen Reaktionen bildet sich ein ungiftiger, in Alkalien löslicher Körper, welcher unter den Namen *Oxymorphin*, *Oxydimorphin* und *Dehydromorphin* von Schützenberger[4]), Mayer[5]), Nadler[6]) und Polstorff[7]) beschrieben wurde.

Hesse[8]) zeigte, dass diese Verbindung mit dem aus dem

[1]) Journ. de pharmacie (3) **14**, 302.
[2]) Ann. chim. phys. (2) **51**, 259; Ann. d. Chem. **5**, 106.
[3]) Ann. chim. phys. (3) **7**, 253.
[4]) Compt. rend. **46**, 598.
[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **4**, 122.
[6]) Bull. soc. chim. **21**, 326.
[7]) Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 86.
[8]) Ann. d. Chem. **141**, 87; Spl. **8**, 267.

Opium von Pelletier und Thiboumery gewonnenen *Pseudomorphin* identisch ist.

Die Formel dieses Oxydationsproduktes des Morphins war lange unbestimmt; sie ist von Polstorff[1]) und Hesse[2]) als $C_{34}H_{36}N_2O_6$ oder $(C_{17}H_{18}NO_3)_2$ bestimmt.

Schwache Oxydationsmittel wirken also auf Morphin nach folgender Gleichung ein:

$$\underset{\text{Morphin}}{2C_{17}H_{19}NO_3} + O = H_2O + \underset{\text{Pseudomorphin.}}{(C_{17}H_{18}NO_3)_2}$$

Eine energischere Oxydation des Morphins, vermittelst verdünnter Salpetersäure, ergibt nach Chastaing[3]) eine vierbasische Säure von der Formel $C_{20}H_9NO_{18}$, welche sich bei längerer Einwirkung des Reagenses in Pikrinsäure umwandelt.

Einwirkung wasserentziehender Mittel auf Morphin.

Oxalsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, die Alkalien, eine konzentrierte Chlorzinklösung wirken, nach Wright und seinen Schülern[4]), in doppelter Weise auf das Morphin ein. Bald führen sie es in verschiedenartige Kondensationsprodukte über (Trimorphin, Tetramorphin etc.), bald entziehen sie ihm ein Molekül Wasser nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Das Produkt dieser Reaktion, das *Apomorphin*, ist eine amorphe Base, wenig löslich und leicht oxydierbar, mit ganz anderen physiologischen Eigenschaften wie das Morphin. Es ist kein Narcoticum mehr, sondern ein sehr energisches Brechmittel.

Sowohl Pseudomorphin als auch Apomorphin sind, wohl hauptsächlich wegen ihrer schlechten physikalischen Eigenschaften, wenig untersucht und haben bis jetzt für die Frage nach der Konstitution des Morphins geringe Bedeutung gehabt.

Ein Einblick in den Bau des Morphinmoleküls ist insbesondere durch die Untersuchungen von Vongerichten und von Knorr erlangt worden.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 1760.

[2]) Ann. d. Chem. **235**, 231.

[3]) Compt. rend. **94**, 44.

[4]) Chemical News **19**, 289, 302; **27**, 317. Ber. d. d. chem. Ges. **2**, 286, 336; **4**, 121; **5**, 336, 538, 1109; **6**, 828. Ann. Spl. **7**, 172, 364.

Bindungsweise der drei Sauerstoffatome im Morphin — Beziehung zwischen Morphin und Codeïn.

Die drei Sauerstoffatome des Morphins besitzen verschiedene Funktionen.

Eines gehört einem Phenolhydroxyl an, das dem Morphin den sauren Charakter verleiht. Der Wasserstoff dieses Hydroxyls ist durch Metalle, durch Säurereste und durch Alkyle substituierbar. Im Codeïn ist dieses Wasserstoffatom durch ein Methyl ersetzt.

Das Codeïn stellt also einen Methylester des Morphins dar.

Diese Beziehung zwischen Morphin und Codeïn wurde 1869 von Matthiessen und Wright[1]) erkannt und von ihnen durch die folgenden Formeln ausgedrückt:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{17}NO(OH)_2} \qquad \underset{\text{Codeïn.}}{C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)}$$

Beide Forscher erhielten bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Codeïn bei 100° ein amorphes, chloriertes Produkt, das sie *Chlorocodid* nannten.

$$\underset{\text{Codeïn}}{C_{18}H_{21}NO_3} + HCl = \underset{\text{Chlorocodid.}}{C_{18}H_{20}ClNO_2} + H_2O$$

Erhitzt man dieses mit Wasser auf 130°, so wird das Codeïn zurückgebildet; indessen wird es durch Salzsäure bei 150° in Apomorphin und Chlormethyl gespalten.

$$\underset{\text{Chlorocodid}}{C_{18}H_{20}ClNO_2} = \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2} + CH_3Cl$$

Vereinigt man diese beiden letzten Gleichungen, so ersieht man, dass Salzsäure bei 150° vom Codeïn eine Methylgruppe und ein Molekül Wasser abspaltet. Das Reaktionsprodukt ist dasselbe wie dasjenige, welches bei der einfachen Wasserentziehung aus dem Morphin entsteht. Man ist also zu der Annahme berechtigt, dass das Morphin und das Codeïn sich nur dadurch voneinander unterscheiden, dass eines der Morphinhydroxyle beim Codeïn durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist.

Die Umwandlung des Morphins in Codeïn, die 1881 von Grimaux[2]) ausgeführt wurde, bestätigte die Annahmen von Matthiessen und Wright und bewies endgiltig, dass das Codeïn der Monomethyl-

[1]) Proceedings of the Royal Society of London; Ann. Spl. **7**, 364.

[2]) Compt. rend. **92**, 1140, 1228; **93**, 67, 217, 591.

ester des Morphins ist. Grimaux erhielt das Codeïn durch Behandlung des Morphins mit Jodmethyl in Gegenwart von Alkali:

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{17}NO(OH)_2} + CH_3J + KOH = KJ + H_2O + \underset{\text{Codeïn.}}{C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)}$$

Die Frage nach der Konstitution des Codeïns fiel von nun an mit der nach der Konstitution des Morphins zusammen.

Das zweite Sauerstoffatom des Morphins gehört einer Alkoholgruppe an, was Hesse [1]) durch seine Untersuchungen bewiesen hat.

Das dritte Sauerstoffatom verhält sich indifferent und ist nach Vongerichten [2]) wie in den Aethern zweifach mit Kohlenstoff verbunden — „Brückensauerstoffatom".

Bindungsweise des Stickstoffs im Morphin.

Der Stickstoff des Morphins steht in einem Ringe, was aus den Arbeiten von Grimaux [3]), Hesse [4]), Vongerichten [5]) und Schrötter hervorgeht; er ist dreifach an Kohlenstoff gebunden, also tertiär. Das wird bewiesen durch das

Verhalten des Morphins und Codeïns bei der erschöpfenden Methylierung [6]).

Das Morphin verbindet sich direkt nur mit einem Molekül Jodmethyl zum Salz der Ammoniumbase (Jodmethylat).

Das Methylmorphinjodmethylat (Codeïnjodmethylat) [7]) lässt sich

---

1) Ann. d. Chem. **222**, 203.

2) Ann. d. Chem. **210**, 105.

3) Compt. rend. **93**, 591.

4) Ann. d. Chem. **222**, 223.

5) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1484, 1279.

6) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 182.

7) Die Jodmethylate und Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns zeigen bei Einwirkung von Alkalien resp. beim Erwärmen ihrer wässerigen Lösungen an Stelle des zu erwartenden analogen Verhaltens auffallende Unterschiede. Morphinmethyljodid und Morphinmethylhydroxyd sind sehr beständig gegen Alkali, die entsprechenden Codeïnderivate dagegen werden von diesem leicht gespalten. Dieses auffallend verschiedene Verhalten der Jodmethylate und Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns findet eine einfache Erklärung in der Annahme, dass das Morphinmethylhydroxyd in eine Reihe mit den von Peter Griess entdeckten Phenolbetaïnen zu stellen ist (s. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 354).

$$C_{16}H_{15}O_2\begin{cases} O \\ | \\ N.(CH_3)_2 \end{cases}$$

Betaïn des Morphinmethylhydroxyds.

leicht schon durch Kochen mit Natronlauge in eine tertiäre Base verwandeln, welche von Hesse *Methylmorphimethin* genannt wurde.

$$C_{17}H_{17}O(OH)(OCH_3)=N<^{CH_3}_{OH} = H_2O + C_{17}H_{16}O(OH)(OCH_3)=N.CH_3.$$

Die Reaktion ist analog dem von A. W. Hofmann beobachteten Uebergange des Dimethylpiperidinammoniumhydroxyds in sogenanntes Dimethylpiperidin, der, wie wiederholt erwähnt, nur möglich ist unter Aufspaltung des Pyridinringes (siehe p. 144).

Daraus folgt, dass auch im Methylmorphimethin der stickstoffhaltige Ring des Morphins geöffnet ist.

Das Methylmorphimethin addiert nur noch einmal Jodmethyl unter Bildung des Jodmethylates, ist also eine tertiäre Base. Seine Konstitution wird noch des näheren erörtert werden.

Bindungsweise der Kohlenstoffatome im Morphin.

Von den 17 Kohlenstoffatomen des Morphins gehören 14 einem Phenanthrenkern an, was aus den gleich zu schildernden Spaltungsreaktionen des Morphins gefolgert werden muss. Die stickstofffreien Spaltungsprodukte sind stets Derivate des Phenanthrens.

Auch isolierten Schrötter und Vongerichten bei der Zinkstaubdestillation[3] des Morphins, Knorr bei derjenigen des Methylmorphimethins das Phenanthren selbst.

Spaltungen des Morphins bezw. Codeïns.

Die Spaltung des Morphins und seiner Derivate in kohlenstoffarme, stickstoffhaltige Verbindungen und in kohlenstoffreiche, stickstofffreie Körper ist bis jetzt in zweierlei Art gelungen: einmal durch Einwirkung von Salzsäure [1]) oder Essigsäureanhydrid [2]) auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien [3]).

Die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte des Morphins.

Die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte sind insbesondere von Knorr [4]) studiert worden. Er ging bei diesen Untersuchungen vom Methylmorphimethin aus.

---

[1]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1147.
[2]) O. Fischer u. E. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 794.
[3]) H. Schrötter u. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1487.
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 181, 1113 (2081); Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1144.

Die Spaltung des Methylmorphimethins

hat so wichtige Resultate geliefert, dass „das Methylmorphimethin der Schlüssel zum Verständnis der Morphinkonstitution“ geworden ist.

Bei der Spaltung des Methylmorphimethinmethylhydroxyds durch Wärme erhielt Knorr *Trimethylamin*[1]), bei der Zersetzung mit Essigsäureanhydrid *Dimethylamin* als flüchtige, basische Spaltungsprodukte[2]). Daraus folgt unzweideutig, dass von den drei Kohlenstoffatomen, welche ausserhalb des Phenanthrenkernes im Morphin anzunehmen sind, eines als Methyl an den Stickstoff gebunden ist.

Die glattere Spaltung des Methylmorphimethins durch Essigsäureanhydrid hat dann auch Anhaltspunkte gegeben über die Bindungsverhältnisse der zwei übrigen Kohlenstoffatome und des indifferenten Sauerstoffatomes des Morphinmoleküls.

Die Produkte dieser Spaltung sind:

1. Das *Acetylmethyldioxyphenanthren*, das schon von Vongerichten und O. Fischer erhalten und identifiziert worden war, dessen Konstitution wir noch eingehender besprechen werden.

2. Das β-*Methylmorphimethin*[3]). Während etwa die Hälfte des Methylmorphimethins Spaltung erleidet, wird der Rest in eine isomere Base verwandelt, welche Knorr β-Methylmorphimethin nennt, und die sich durch ihre starke Rechtsdrehung von dem gewöhnlichen (α) Methylmorphimethin unterscheidet.

α- und β-Methylmorphimethin sind also optisch isomer, aber keine optischen Antipoden.

Aus der Existenz dieser beiden isomeren Verbindungen folgt, dass das Methylmorphimethin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, und dass die Umwandlung des α-Methylmorphimethins in β-Methylmorphimethin z. B. der Umlagerung von d-Mannonsäure in d-Gluconsäure[4]) analog ist.

Die Wichtigkeit der beiden isomeren Methylmorphimethine rechtfertigt es, ihre Eigenschaften in nachfolgender Tabelle zusammenzustellen[5]):

---

[1]) Vor Knorr hatte schon Hesse die Anwesenheit von Trimethylamin unter den Spaltungsprodukten des Methylmorphimethinmethylhydroxyds beobachtet (Ann. d. Chem. **222**, 232).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 183.

[3]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1145.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 800; man vergl. auch Beckmann, Ann. d. Chem. **250**, 322.

[5]) Vergl. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 1146.

	α-Methylmorphimethin	β-Methylmorphimethin
	Nadeln vom Schmp. 118,5°	bis jetzt nicht in Krystallen erhalten
in Aether	schwer löslich	leicht löslich
spezifische Drehung in 99 %igem Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -212$ (c = 2,13)	$[\alpha]_D^{17} = +437,3$ (c = 3,746)
Farbe der Lösung in konzentrierter Schwefelsäure	kirschrot	violett
verändert sich bei vorsichtigem Wasserzusatz in	blaurot dann kirschrot	blau dann grün
tödliche Dosis: beim Frosch beim Kaninchen	0,03 bis 0,05 g 0,5 bis 1 g	0,06 bis 0,1 g 2 g
Hydrochlorat	in Wasser schwer lösliche Nadeln. Schmp. 103—104°	in Wasser leicht löslich
Tartrat	in Alkohol schwer löslich Schmp. 165°	in Alkohol leicht löslich
Jodmethylat	Schmp. 245°, derbe Krystalle, ziemlich leicht löslich in Alkohol, leicht löslich in heissem Wasser, die Lösung trübt sich beim Abkühlen erst ölig	Schmp. 297°, Nadeln, sehr schwer löslich in Alkohol, schwer löslich in heissem Wasser, kommt beim Abkühlen sofort in Nadeln
spezifische Drehung des Jodmethylates in 99 %igem Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -94,56$ (c = 1,4)	$[\alpha]_D^{17} = +227,45$ (c = 1,248)
Acetylderivat	Schmp. 66°, schwer löslich in eiskaltem Aether $[\alpha]_D^{17} = -96,3$ (c = 2,698)	zeigt keine Neigung zu krystallisieren, leicht löslich in Aether $[\alpha]_D^{17} = +413,9$ (c = 0,798)
Jodmethylat der Acethylverbindung	Schmp. 207°, krystallisiert aus heissem Wasser in langen perlmutterglänzenden Blättchen $[\alpha]_D^{17} = -73,87$ (c = 0,586)	amorph $[\alpha]_D^{17} = +257,6$ (c = 0,59)

3. Das *Oxäthyldimethylamin.*

Die Isolierung des Oxäthyldimethylamins liess schliessen, dass im Methylmorphimethin die Bindung zwischen dem Phenanthrenderivat und dem Oxäthyldimethylamin durch den Sauerstoff des letzteren vermittelt sei. Somit ist, wie schon erwähnt, das dritte Sauerstoffatom im Morphin ätherartig gebunden.

Die Konstitution des Methylmorphimethins und die beschriebenen Spaltungen lassen sich also durch folgendes Schema zum Ausdruck bringen:

$$\left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right\}C_{14}H_8\left\{\begin{matrix}-H\\-O-CH_2\\ \quad\ |\\ N-CH_2\\ \diagup\ \diagdown\\ CH_3\quad CH_3\end{matrix}\right. \xrightarrow[\text{anhydrid}]{\text{gasf. HCl oder Essigsäure-}} \begin{matrix}HO.CH_2.CH_2.N\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown CH_3\end{matrix}\\ \text{Oxäthyldimethylamin}\\ \left.\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\right\}C_{14}H_8\end{matrix}$$

Methylmorphimethin — Methyldioxyphenanthren.

Auf Grund der bisher geschilderten experimentellen Ergebnisse stellte nun Knorr für das Morphin als wahrscheinlich die Formel auf[1]):

$$\begin{matrix}HO\\HO\end{matrix}\!\!>C_{14}H_{10}\begin{matrix} & O & \\ \diagup & & \diagdown CH_2\\ & & \ \ |\\ \diagdown & & \diagup CH_2\\ & N & \\ & CH_3 & \end{matrix}$$

Nach derselben wäre das Morphin das Derivat eines tetrahydrierten Dioxyphenanthrens, an welches sich der Morpholin genannte Ringkomplex

$$\begin{matrix} & O & \\ CH_2\diagup & & \diagdown CH_2\\ CH_2\diagdown & & \diagup CH_2\\ & N & \\ & H & \end{matrix}$$

Morpholin

angeschlossen hat.

Das eingehende Studium des Morpholins und seiner Derivate, sowie dasjenige der stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 22, 1117.

hat jedoch ergeben, dass diese ursprünglich von Knorr aufgestellte Morphinformel in manchen Punkten zu modifizieren ist.

Wir lassen deshalb zunächst die Besprechung der stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins und diejenige der Morpholine folgen.

Die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins[1]).

Die eingehende Untersuchung derselben ist erst in allerjüngster Zeit durch E. Vongerichten durchgeführt worden.

Wie bereits erwähnt, ist die Spaltung des Morphins und seiner Derivate bis jetzt in zweierlei Art gelungen: einmal durch Einwirkung von Salzsäure oder Essigsäureanhydrid auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. Die stickstofffreien Produkte der Spaltung sind in beiden Fällen Derivate des Phenanthrens.

Die Stammsubstanz der ersten Gruppe von Spaltungsprodukten ist ein Dioxyphenanthren von der Zusammensetzung $C_{14}H_8(OH)_2$, für welches Vongerichten den Namen **Morphol**[2]) eingeführt hat.

Das der zweiten Gruppe von stickstofffreien Spaltungskörpern zu Grunde liegende Phenol unterscheidet sich von dem *Morphol* durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen. Es hat den Namen **Morphenol** erhalten.

Morphol $C_{14}H_8(OH)_2$.

Der Monomethyläther des Morphols, $C_{14}H_8(OH)(OCH_3)$, lässt sich in Form seines Acetylderivates durch Erhitzen des Methylmorphimethins mit Essigsäureanhydrid erhalten[3]). Die Spaltung verläuft im Sinne der Gleichung

$$\underset{\text{Methylmorphimethin}}{CH_3O.C_{14}H_9{<}^{OH}_{O.C_2H_4.N(CH_3)_2}} + 2\,{}^{CH_3-CO}_{CH_3-CO}{>}O =$$

$$\underset{\substack{\text{Acetylmethyldioxyphenanthren}\\ = \text{Acetylmethylmorphol}}}{CH_3O.C_{14}H_8.O.COCH_3} + \underset{\text{Acetyldimethyloxäthylamin}}{CH_3.CO.O.C_2H_4.N(CH_3)_2} +$$

$$2\,CH_3COOH.$$

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1487 u. 2179; **19**, 794; **27**, 1147; **29**, 67, **30**, 2439; **31**, 2924, 2938 u. 3198; **32**, 1521.

2) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2439.

3) Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 794; **22**, 1114.

Die Zugehörigkeit des Morphols zum Phenanthren folgt zunächst daraus, dass sich das Acetylmethylmorphol durch Behandlung mit Chromsäure in Eisessiglösung zu einem Chinon oxydieren lässt, welches sämtliche Reaktionen eines Phenanthrenchinons gibt.

$$CH_3O.C_{14}H_8.O.COCH_3 \longrightarrow CH_3O.C_{14}H_6O_2.O.COCH_3$$

Acetylmethylmorphol — Acetylmethylmorpholchinon.

Durch diese Oxydation des Acetylmethylmorphols war auch die Zugehörigkeit des Morphins zum Phenanthren endgiltig sicher erwiesen. Zwar geben, wie bereits erwähnt, das Methylmorphimethin und auch das Morphin selbst bei der Destillation mit Zinkstaub Phenanthren. Aber diese Reaktion liess die Frage nicht unberechtigt erscheinen, ob sich nicht vielleicht das Phenanthren erst aus anderen, zunächst entstehenden Spaltungsprodukten des Morphins bei der nötigen hohen Temperatur als sekundäres Produkt gebildet habe. In solchem Falle wäre der Nachweis dieses Kohlenwasserstoffes für die Untersuchung über die Konstitution des Morphins natürlich ohne wesentliche Bedeutung gewesen, und es war deshalb erwünscht, dass das Morphin bezw. Derivate desselben durch eine weitere, unter normaleren Verhältnissen verlaufende Reaktion auf Phenanthren zurückgeführt wurden.

Eine weitere wichtige Schlussfolgerung, die sich aus der Oxydation des Acetylmethylmorphols zu Acetylmethylmorpholchinon ziehen liess, war die, dass keines der beiden Hydroxyle des Morphols an einem der mittelständigen Kohlenstoffatome (Brückenkohlenstoffatome) des Phenanthrenkerns stehe. Die Hydroxyle hätten sonst bei der Oxydation zum Chinon zum Verschwinden kommen müssen. Sie könnten nun entweder auf die beiden anderen Ringe verteilt sein oder beide zusammen an einem Ringe haften.

Die letztere Annahme hat sich als die richtige erwiesen. Denn das Acetylmethylmorpholchinon, auch das Morpholchinon, gibt bei weiterer Oxydation Phtalsäure.

Somit haften im Morphol, also auch im Morphin, die beiden Hydroxylgruppen in einem und demselben Benzolkern.

Damit in Uebereinstimmung steht auch die von Barth und Weidel[1]) beobachtete Bildung von Protocatechusäure

$$[(OH)_2[3,4]C_6H_3[1]CO_2H]$$

[1]) Wien. Monatsh. 4, 700.

beim Schmelzen von Morphin mit Aetzkali. Es mag dabei das Brückensauerstoffatom des Morphins Veranlassung zum Entstehen des zweiten Phenolhydroxyls bieten. Dieselbe Thatsache schliesst aber auch unter den nunmehr noch möglichen sechs isomeren Dioxyphenanthrenformeln für Morphol drei mit nicht orthoständigen Hydroxylen aus.

Ein schwerer wiegender Beweis aber für die Orthostellung der beiden Morpholhydroxyle und damit natürlich auch deren Stellung an einem Ringe liegt in dem Umstand, dass Morpholchinon ein polygenetischer Farbstoff ist und mit intensiver Farbe auf die gebeizte Faser aufzieht, im Gegensatz zu seinem Monomethyläther, der nicht auf Beizen zieht[1]). Von einem Beizenfarbstoff aber wird im allgemeinen Orthostellung zweier auxochromer Gruppen vorausgesetzt. Indessen braucht man hier nur die Analogie zwischen Oxyphenanthrenchinonen und Oxyanthrachinonen, der Aehnlichkeit der Chromophore halber, CO und CO.CO, heranzuziehen. Bekanntlich haben zuerst C. Liebermann und v. Kostanecki[2]) auf das Vorhandensein der sogenannten „Alizarinstellung“ als Bedingung der Eigenschaft der Oxyanthrachinone, auf Beizen zu ziehen, aufmerksam gemacht. Nun verhalten sich bezüglich ihrer Färbeeigenschaften Morpholchinon und sein Methyläther durchaus analog dem Alizarin und dessen Methyläther. Da nun weiter C. Liebermann die Beobachtung gemacht hat, dass bei den Oxyanthrachinonen nicht allein die Orthostellung der Hydroxyle, sondern auch die grösste Nähe der auxochromen Gruppen am Chromophor Bedingung beizenfärbender Eigenschaften ist, so kommt dem Morphol nach diesen und aus noch zu gebenden Erörterungen folgende Formel zu:

—OH

OH

Morphol.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 1522.

[2]) Ann. d. Chem. **240**, 245.

Morphenol $C_{14}H_7O.OH$.

Der *Methyläther des Morphenols* entsteht in geringer Menge beim Zerlegen des α-Methylmorphimethinmethylhydroxydes durch Erhitzen auf dem Wasserbade; das Methylhydroxyd des β-Methylmorphimethins dagegen liefert eine bessere Ausbeute.

Die Bildungsgleichung für den Morphenolmethyläther hat Vongerichten wie folgt formuliert[1]):

$$\underset{\text{Methylmorphimethinmethylhydroxyd}}{C_{14}H_9(OH)(OCH_3).O.C_2H_4.N(CH_3)_3OH} =$$

$$\underset{\text{Morphenolmethyläther}}{C_{14}H_7O(OCH_3)} + 2H_2O + \underset{\text{Aethylen.}}{C_2H_4} + N(CH_3)_3$$

Diese Gleichung basiert auf dem Nachweis des Aethylens als Aethylenbromid.

Der Nachweis einer Methoxylgruppe in dem Morphenolmethyläther ist durch Erhitzen seines Bromderivates, des *Brommorphenolmethyläthers*, mit Jodwasserstoffsäure gelungen[2]). Dabei wird aber auch gleichzeitig Brom durch Wasserstoff ersetzt, und man erhält das einfachste Glied der Reihe, das Morphenol

$$\underset{\text{Brommorphenolmethyläther}}{C_{14}H_6BrO.OCH_3} \longrightarrow \underset{\text{Morphenol.}}{C_{14}H_7O.OH}$$

Das Morphenol leitet sich ebenfalls vom Phenanthren ab, denn es geht beim Erhitzen mit Zinkstaub glatt in diesen Kohlenwasserstoff über.

Da weiter Morphenol durch Einwirkung reduzierender Mittel in Morphol übergeht:

$$C_{14}H_7O.OH + H_2 = C_{14}H_8(OH)_2,$$

so war mit der Aufklärung der Stellung der beiden Hydroxyle im Morphol auch im wesentlichen die Konstitution des Morphenols bestimmt.

Ist die im Vorstehenden gegebene Morpholformel richtig, so lässt sich der Uebergang von Morphenol in Morphol in folgender Weise ausdrücken:

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 67.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2441.

I.

C_6H_4 — C_2H — O — OH + $\dot{H}$H = C_6H_4 — C_2H_2 — OH — OH

Morphenol Morphol.

In der That erscheint Formel I für Morphenol als die einzig annehmbare.

Einer diphenylenoxydartigen Formel

O — C_6H_3 — CH = CH — C_6H_3

widerspricht die Leichtigkeit, mit welcher Morphenol zu Phenanthren reduziert wird, und ferner die Schwierigkeit, bei der Oxydation des Morphenols zu Chinonen zu gelangen, welche dem Phenanthrenchinon entsprechen.

Es bleibt daher nur die Erwägung zwischen zwei Formeln übrig, in denen der Kernsauerstoff des Morphenols mit der einen Valenz an einem der beiden mittelständigen C-Atome sitzt, mit der anderen aber entweder wie in Formel I angegeben oder an einem Kohlenstoffatom haftet, das den mittelständigen C-Atomen in p-Stellung gegenübersteht:

II.

C_6H_4 — C_2H — OH — O

Nach Formel II stände das Morphenol in gewisser Beziehung zu den aromatischen Oxyden, die Zincke[1]) und K. Auwers[2]) kennen

[1]) Journ. prakt. Chem. [2] **56**, 157.

[2]) Ann. d. Chem. **301**, 203; **303**, 76. Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 17.

gelehrt haben. Aber das Morphenol hat nichts gemein mit der grossen Reaktionsfähigkeit dieser Körper. Es wird nur schwer zu Morphol reduziert und scheint gegen Essigsäureanhydrid ganz unempfindlich zu sein.

So gelangt man ziemlich unabhängig von den beim Morphol gemachten Beobachtungen zu einer Formel für Morphenol, welche mit der oben als I bezeichneten identisch ist und in Uebereinstimmung steht mit der vorstehend entwickelten Morpholformel.

An welchem der beiden mittelständigen C-Atome das Kernsauerstoffatom des Morphenols mit einer Valenz haftet, ist noch unentschieden, so dass also für das Morphenol die beiden folgenden Formeln in Betracht kommen:

CH C O OH ← Morphenol → C CH O OH

Die Morpholine.

Es ist bereits erwähnt, dass Knorr als Muttersubstanz des Morphins eine Morpholin genannte Base von der Konstitution

	O	
H_2C 4		3 CH_2
H_2C 5		2 CH_2
	1 NH	

aufgefasst hat [1]).

Zur Kontrolle dieser seiner Auffassung sind von Knorr das Morpholin und zahlreiche Abkömmlinge desselben synthetisch gewonnen

[1]) Die Stellung der substituierenden Reste in den Morpholinderivaten bezeichnet man in obenstehender Weise mit den Zahlen 1 bis 5.

und eingehend bearbeitet worden [1]). Insbesondere hat er mit solchen Derivaten interessante Spaltungen durchgeführt, die als wesentliche Beiträge zur Konstitutionsfrage des Morphins angesehen werden müssen.

Aus diesem Grunde und weil eine Zusammenstellung der einzelnen Beobachtungen über Morpholine, welche in verschiedenen Abhandlungen zerstreut sind, in der chemischen Litteratur noch nicht vorliegt, dürfte ein zusammenfassender Rückblick auf die wichtigsten chemischen Thatsachen in diesem erst neuerdings erschlossenen Gebiete angezeigt und für manchen willkommen sein.

Eine

allgemeine Methode zur Darstellung von Morpholinbasen

besteht in der Wasserabspaltung aus Diäthanolaminen durch Erhitzen derselben mit starker Schwefelsäure. Die Diäthanolamine werden neuerdings hergestellt durch Kondensation von Aethylenoxyd mit Aminen [2]).

So zum Beispiel ist die Synthese des *Morpholins* aus der nachfolgenden Formulierung ersichtlich

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix}\!\!>\!O \xrightarrow{NH_3} HN\!\!<\!\!\begin{matrix} CH_2-CH_2-OH \\ \qquad\quad OH \\ CH_2-CH_2\,/ \end{matrix} \xrightarrow[H_2SO_4]{\text{Erhitzen mit}} NH\!\!<\!\!\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}\!\!>\!O$$

Aethylenoxyd Diäthanolamin [3]) Morpholin.

Die Methode kann nach zwei Richtungen hin variiert werden und erschliesst deshalb eine grosse Anzahl von Hydraminen und Morpholinen.

Einerseits kann das Ammoniak durch die verschiedensten monosubstituierten Ammoniake $R-NH_2$ ersetzt werden und man erhält dann am Stickstoff substituierte Morpholinbasen.

Andererseits lassen sich, wie aus nachfolgendem ersichtlich werden wird, statt des Aethylenoxyds analog konstituierte Verbindungen $\begin{matrix} R-CH \\ | \\ R-CH \end{matrix}\!\!>\!O$ aliphatischer oder alicyklischer Natur in Ver-

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2081; **30**, 918, D. R. P. Nr. 95854 vom 30. März 1897: „Verfahren zur direkten Darstellung von Morpholinen aus Dioxäthylaminen"; Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 732, 736, 742. Ann. d. Chem. **301**, 1; **307**, 171.

[2]) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 909, 915, 918. Knorr u. Matthes, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1969. Knorr u. Schmidt, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1070.

[3]) Neben dem Diäthanolamin entstehen bei dieser Kondensation auch Aethanolamin $H_2N-CH_2-CH_2-OH$ und Triäthanolamin $N(CH_2-CH_2-OH)_3$.

wendung ziehen. Gerade durch die Modifizierung in letzterem Sinne ist es Knorr gelungen, Morpholinbasen zu erhalten, welche dem Morphin in Konstitution und Eigenschaften recht nahe kommen.

Nach einer anderen Methode sind vor kurzem Morpholinderivate von R. Störmer[1]) erhalten worden.

Bei der Reduktion des o-Nitrophenacetols mit Zinn und Salzsäure in siedender alkoholischer Lösung tritt Ringschluss ein und es entsteht ein am Kohlenstoff methyliertes Derivat des von Knorr[2]) erhaltenen Phenmorpholins neben anderen Produkten.

O, CH_2, $CO.CH_3$, NO_2 ⟶ O, CH_2, $CH.CH_3$, NH

o-Nitrophenacetol 2-Methylphenmorpholin.

In analoger Weise entsteht aus dem α-Nitro-β-Naphtacetol ein Methylnaphtomorpholin.

O, CH_2, $CO.CH_3$, NO_2 ⟶ O, CH_2, $CH.CH_3$, NH

α-Nitro-β-Naphtacetol 2-Methylnaphtomorpholin.

Von dem Charakter des Morpholins, der Stammsubstanz der Morpholine, erscheint besonders bemerkenswert die ausserordentlich grosse Uebereinstimmung seiner Eigenschaften mit denen des ähnlich gebauten Piperidins.

---

[1]) R. Störmer u. H. Brockerhof, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1631. R. Störmer u. M. Franke, l. c. **31**, 752. D. R. P. Nr. 97242 vom 7. Juli 1897. Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning, Höchst a/M.: „Verfahren zur Darstellung eines Methylphenmorpholins".

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2085.

Piperidin	Morpholin
CH_2	O
H_2C / \ CH_2	H_2C / \ CH_2
H_2C \ / CH_2	H_2C \ / CH_2
NH	NH
Piperidin	Morpholin.

Es erweist sich, ähnlich dem Piperidin, als sehr beständig gegen Wasser, Säuren und Basen, selbst bei hohen Temperaturen.

Manche Morpholinderivate, wie z. B. das Nitrosomorpholin

$$\begin{array}{c} O \\ H_2C \diagup \quad \diagdown CH_2 \\ H_2C \diagdown \quad \diagup CH_2 \\ N \\ | \\ N{=}O \end{array}$$

zeigen sich den entsprechenden Piperidinderivaten in gewissen Eigenschaften (Geruch, Farbe, Löslichkeit) so überraschend ähnlich, dass sie bei flüchtiger Betrachtung leicht mit diesen verwechselt werden können.

Das Morpholin ist eine farblose, leicht bewegliche, sehr hygroskopische Flüssigkeit, von ammoniakalischem, piperidinähnlichem Geruch und stark alkalischer Reaktion. Es ist eine starke, einsäuerige Base. Die wässerige Lösung wirkt auf die Epidermis wie Kalilauge. Selbst verdünnte wässerige Lösungen greifen Glas bei höherer Temperatur stark an. Das Morpholin zieht begierig Wasser und Kohlensäure aus der Luft an, seine Dämpfe rauchen an feuchter Luft.

Die bis jetzt dargestellten, am Stickstoff substituierten Morpholine und deren Eigenschaften sind aus nachfolgender Zusammenstellung (p. 179) ersichtlich.

Die grosse Aehnlichkeit von Morpholin und Piperidin tritt auch deutlich zu Tage bei der

Zerlegung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung[1]).

Das Methylmorpholinmethylhydroxyd erleidet beim Erhitzen die analoge Zersetzung wie das Methylpiperidinmethylhydroxyd. Der

---

[1]) Knorr u. Matthes, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 736.

Name	Schmp.	Sdp.	Litteratur
Morpholin	—	128–130°	Knorr, Ann. d. Chem. **301**, 2.
1-Methylmorpholin . . .	—	115—116°	l. c. p. 11; Matthes, Dissert. Jena 1898.
1-Aethylmorpholin . . .	—	138—139°	l. c. p. 14; W. Schmidt, Dissert. Jena 1898.
1-Oxäthylmorpholin . .	—	227°	l. c. p. 9.
1-Phenylmorpholin . . .	53°	270°	Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2094.
1-Nitrosomorpholin . . .	29°	224°	Knorr, Ann. d. Chem. **301**, 6.
1-Benzoylmorpholin . .	74—75°	—	l. c. p. 7.
Morpholinurethan . . .	—	220—221°	l. c. p. 8.
Morpholylharnstoff . . .	—	110–113°	l. c. p. 8.

Morpholinring wird gesprengt und es entsteht hauptsächlich[1]) der Vinyläther des Dimethyläthanolamins nach dem Schema:

$$\begin{array}{c} O \\ H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH_2 \\ N \\ CH_3\ CH_3\ OH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} O \\ H_2C \quad CH \\ H_2C \quad CH_2 \\ N \\ CH_3\ CH_3 \end{array}$$

Führt man dieses Spaltungsprodukt in das Jodmethylat über, verwandelt dieses durch aufgeschlämmtes Silberoxyd in die Ammoniumbase und unterwirft die Lösung dieser Base der Destillation, so müsste neben Trimethylamin als dem Piperylen entsprechendes Produkt der Divinyläther

$$CH_2 : CH . O . CH : CH_2$$

entstehen. Es bildet sich aber ein festes Polymerisationsprodukt desselben, welches dann in der Hitze weiter unter Abgabe von Acethylengas zerfällt.

Die Aufspaltung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung lässt sich also durch folgende Formelreihe illustrieren:

---

[1]) Als Nebenprodukte treten dabei Aldehyd und Dimethyläthanolamin auf.

Morpholin	→	Methylmorpholin	→	Methylmorpholin-methylhydroxyd
O; H_2C CH_2; H_2C CH_2; N; H		O; H_2C CH_2; H_2C CH_2; N; CH_3		O; H_2C CH_2; H_2C CH_2; N; CH_3 CH_3 OH

Dimethyläthanol-aminvinyläther	→	Dimethyläthanol-aminvinyläther-methylhydroxyd	→
O; H_2C CH; H_2C CH_2; N; CH_3 CH_3		O; H_2C CH; H_2C CH_2; N; CH_3 CH_3 CH_3 → $N(CH_3)_3$	

$$\left(\begin{matrix} & O & \\ HC & & CH \\ H_2C & & CH_2 \end{matrix}\right)_x \longrightarrow \left\{\begin{matrix} CH : CH \\ H_2O \end{matrix}\right.$$

Die Phenmorpholine[1]).

Die Phenmorpholine können nach der Knorrschen Methode aus den entsprechenden Oxäthylaminen erhalten werden[2]).

So liefert

$C_6H_4 <^{OH}_{N<^{CH_2.CH_2.OH}_{H}}$ das $C_6H_4 <^{O-CH_2}_{NH-CH_2}$

Oxäthyl-o-Amidophenol — Phenmorpholin (Sdp. 268°)

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **22**, 2085, 2096; **32**, 732.

[2]) Nach der Methode von Störmer entstehen C-substituierte Phenmorpholine.

$-OCH_3$
$-N<^{CH_2.CH_2.OH}_{CH_3}$

Methyloxäthyl-o-Anisidin

O
CH_2
CH_2
$N.CH_3$

1-Methylphenmorpholin (Sdp. 261°).

Durch Angliederung des nicht hydrierten Benzolkernes an den Morpholinkern wird der chemische Charakter der Morpholine sehr geändert. Die Phenmorpholine verhalten sich wie sekundäre, fettaromatische Amine (alkylierte Aniline), gleichen also den Tetrahydrochinolinen.

So hat die Untersuchung des Phenmorpholins ergeben, dass dasselbe im chemischen Verhalten mit dem Tetrahydrochinolin grosse Verwandtschaft zeigt, wie das bei der ähnlichen Konstitution beider Basen zu erwarten war.

O
CH_2
CH_2
NH

Phenmorpholin

CH_2
CH_2
CH_2
NH

Tetrahydrochinolin.

Das Methylphenmorpholin gleicht sehr dem Methyltetrahydrochinolin oder Kaïrolin.

Dass die Phenmorpholine die ausgesprochene Natur aromatischer Basen besitzen, zeigt sich deutlich [1]) beim Vergleich von

O
CH_3
CH_3
NH

Methylanisidin

mit

O
CH_2
CH_2
NH

Phenmorpholin

und von

[1]) S. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 732.

O — CH_3 — CH_3 — $N.CH_3$ mit O — CH_2 — CH_2 — $N.CH_3$

o-Dimethylanisidin [1]) Methylphenmorpholin.

Nur bei der erschöpfenden Methylierung zeigt das Methylphenmorpholin ein anderes Verhalten als o-Dimethylanisidin und Methyltetrahydrochinolin.

Nach Peter Griess zerfällt das Methylhydroxyd des o-Dimethylanisols in der Wärme in Methylalkohol und Dimethylanisol.

In analoger Weise spaltet sich nach der Angabe von Königs und Feer das Dimethyltetrahydrochinoliniumhydroxyd bei 150° unter Rückbildung von Kaïrolin [2]).

Das Dimethylphenmorpholiniumjodid dagegen wird durch kochende Natronlauge leicht unter Abspaltung von Jodwasserstoff und Aufsprengung des Morpholinringes in den Vinyläther des Dimethyl-o-amidophenols verwandelt [3]).

O — CH_2 — CH_2 — N.J (CH_3 CH_3) $\xrightarrow{-HJ}$ O — $CH:CH_2$ — N (CH_3 CH_3)

Das Kaïrolinjodmethylat wird bei der Behandlung mit kochender Natronlauge lediglich unter Bildung von Kaïrolin, also ohne Aufsprengung des Ringes, angegriffen, das Jodmethylat des o-Dimethylanisidins erweist sich sehr widerstandsfähig gegen kochende Natronlauge.

Der Vinyläther des Dimethyl-o-amidophenols ist, seiner Konstitution entsprechend, dem Dimethyl-o-anisidin und Methylphenmorpholin im chemischen Verhalten recht ähnlich.

Aus den vorstehenden Erörterungen ist ersichtlich, dass sowohl

---

1) P. Griess, Ber. d. d. chem. Ges. **13**, 650. Mühlhäuser, Ann. d. Chem. **207**, 249.

2) Ber. d. d. chem. Ges. **18**, 2393.

3) Knorr, l. c. **32**, 734.

Morpholin als auch Phenmorpholin in der That die dem Uebergang von Codeïn in Methylmorphimethin entsprechende Ringsprengung erleiden.

Die Naphtalanmorpholine[1]).

Als Naphtalanmorpholin bezeichnet Knorr eine Base der Formel,

CH CH$_2$ O
C CH
HC CH$_2$
HC CH$_2$
C CH
CH CH$_2$ NH

welche den Morpholinring mit dem Tetrahydronaphtalinkern kombiniert enthält.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Naphtalanmorpholins und seiner Derivate diente das von Bamberger und Lodter[2]) beschriebene Tetrahydronaphtylenoxyd, ein alicyklisches Analogon des Aethylenoxydes.

Durch Kombination dieses Oxydes mit primären oder sekundären Hydraminen lassen sich basische δ-Glykole gewinnen, welche beim Erhitzen mit mässig verdünnter Schwefelsäure in ihre inneren Anhydride, die Naphtalanmorpholine, verwandelt werden können.

Die Darstellung des Naphtalanmorpholins, zum Beispiel aus dem Naphtalin, durchläuft demnach folgende Phasen:

Naphtalin $\xrightarrow{H}$ Dihydronaphtalin (CH$_2$, CH, CH, CH$_2$) $\xrightarrow{HOCl}$

Tetrahydronaphtylenchlorhydrin (CH$_2$, CH.OH, CH.Cl, CH$_2$) $\xrightarrow{NaOH}$ Tetrahydronaphtylenoxyd (CH$_2$, CH, CH, O, CH$_2$) $\xrightarrow{NH_2-CH_2-CH_2-OH}$

[1]) Ann. d. Chem. **307**, 171; Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 743.

[2]) Ann. d. Chem. **288**, 89.

Oxäthylamidotetrahydro-β-Naphtol $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Naphtalanmorpholin.

Die Naphtalanmorpholine sind alkaloidähnliche Basen, welche sich von den Phenmorpholinen vorteilhaft durch ihren stark basischen Charakter und ihre geringere Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel unterscheiden.

Während, wie erwähnt, die Phenmorpholine noch den Charakter der alkylierten Aniline tragen, sind die Naphtalanmorpholine ihrem chemischen Verhalten nach aliphatische Amine.

Unter den bis jetzt synthetisch gewonnenen Morpholinbasen stehen die Naphtalanmorpholine in ihrem Verhalten dem Morphin und Codeïn am nächsten.

Die bis jetzt dargestellten Naphtalanmorpholine[1]) und deren Eigenschaften sind aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich:

Name	Schmp.	Sdp.	Litteratur
Naphtalanmorpholin . . .	62—63°	312° bei 754 mm	Ann. d. Chem. **307**, 173
1-Nitrosonaphtalanmorpholin	161°	—	„ „ „ „ 176
1-Benzoylnaphtalanmorpholin	194°	—	„ „ „ „ 177
1-Oxäthylnaphtalanmorpholin	105—108°	300° bei 160 mm	„ „ „ „ 177 ff.
1-Methylnaphtalanmorpholin	57—58°	317° bei 752 mm	„ „ „ „ 181
1-Aethylnaphtalanmorpholin	—	322° bei 755 mm	„ „ „ „ 186

[1]) Die Stellung der Substituenten im Naphtalanmorpholin wird nach folgendem Schema bezeichnet:

(Schema: 1 = N, 2, 3, O, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Aus den Oxäthylderivaten des Amidocamphers resp. Methylamidocamphers sind durch intramolekulare Wasserabspaltung Morpholinbasen dargestellt und als *Camphenmorpholine* bezeichnet worden (Duden, Ann. d. Chem. **307**, 187). Da

Die Analogie in der Konstitution des Naphtalanmorpholins und jener Morphinformel, welche Knorr ursprünglich aufgestellt hat,

OH
CH O
CH
CH_2
$(C_{10}H_5OH)$
CH_2
CH
CH_2 N
CH_3

ist leicht ersichtlich.

Besonders wichtig als Beitrag zur Konstitutionsfrage des Morphins ist die interessante Thatsache, dass das Naphtalanmorpholin durch erschöpfende Methylierung in ähnlicher Weise aufgespalten werden kann, wie Morphin und Codeïn.

Der Abbau des Naphtalanmorpholins durch erschöpfende Methylierung[1])

gestaltet sich folgendermassen:

Durch Behandlung mit Jodmethyl lässt sich das sekundäre Naphtalanmorpholin leicht in das Jodmethylat einer tertiären Base, des 1-Methylnaphtalanmorpholins, überführen.

Dieses Jodmethylat des 1-Methylnaphtalanmorpholins kann spielend leicht stufenweise im Sinne des nachfolgenden Schemas aufgespalten werden und zerfällt schliesslich in Naphtalin und Aethanoldimethylamin, ebenso wie sich das Codeïn in Methyldioxyphenanthren und Aethanoldimethylamin spaltet.

CH_2 O
CH
CH_2
NaOH →
CH_2
CH
CH_2 N
J CH_3 CH_3

Methylnaphtalanmorpholinjodmethylat

---

dieselben für die Konstitutionsfrage des Morphins keinerlei Bedeutung haben und auch keine schätzbare physiologische Wirkung besitzen, sind sie hier nicht weiter zu erörtern.

1) Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 742; Ann. d. Chem. **307**, 184.

CH_2, CH, CH, $CH.O.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$, CH, CH

Dihydro-β-Naphtoläther des Dimethyläthanolamins

$\xrightarrow{\text{Säuren}}$ $HO.CH_2.CH_2.N.(CH_3)_2$ Oxäthyldimethylamin

Naphtalin

Diese Formelreihe ist, wie leicht einzusehen, dem Schema der Codeïnspaltung vollkommen analog.

$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\Big\} C_{14}H_8 \left\{ \begin{matrix} -H \\ -O-CH_2 \\ \vert \\ -N-CH_2 \\ J\ CH_3\ CH_3 \\ -H \end{matrix} \right.$ Codeïnjodmethylat $\xrightarrow{NaOH}$ $\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\Big\} C_{14}H_8 \left\{ \begin{matrix} -H \\ -O-CH_2 \\ \vert \\ N-CH_2 \\ HC_3\ CH_3 \end{matrix} \right.$ Methylmorphimethin

$\xrightarrow{\text{gasf. Salzsäure oder Essigsäureanhydrid}}$ $HO.CH_2.CH_2.N{<}\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$ Oxäthyldimethylamin; $\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\Big\} C_{14}H_8$ Methyldioxyphenanthren

Diese Analogie beweist die Richtigkeit der Annahme, dass im Morphin der zweiwertige Rest des Methylaminoäthanols

$$CH_3-\overset{\vert}{N}-CH_2-CH_2-\overset{\vert}{O}$$

einem tetrahydrierten Dioxyphenanthren eingefügt ist.

Das Morphin könnte dementsprechend als ein Dioxyphenanthranmorpholin bezeichnet werden. Interessanter aber als die Aehnlichkeit dürfte die Verschiedenheit sein, welche sich bei der Spaltung des Methylnaphtalanmorpholinjodmethylates und des Codeïn-

jodmethylates bezüglich der Leichtigkeit des Reaktionsverlaufes gezeigt hat.

Die Hofmannsche Aufspaltung beider Jodmethylate erfolgt zwar fast mit gleicher Leichtigkeit. Anders dagegen verhält es sich mit der zweiten Spaltungsreaktion, dem Zerfall der dihydrierten Systeme in die aromatischen Kerne und die Hydramine.

Während die Spaltung des Methylmorphimethins erhebliche Schwierigkeiten darbietet und nur durch Erhitzen der Base mit Essigsäureanhydrid oder mit gasförmiger, trockener Salzsäure in befriedigender Weise bewirkt werden konnte, zerfällt der Dihydro-β-naphtoläther des Dimethyläthanolamins ausserordentlich leicht, so schon momentan beim Uebergiessen mit 1%iger Salzsäure, in Naphtalin und das Hydramin. Die Unbeständigkeit dieser Verbindung illustriert in ausgezeichneter Weise die bekannte Neigung dihydrierter aromatischer Systeme, in die echt aromatischen, d. h. wasserstoffärmsten Systeme überzugehen.

Die Konstitution des Morphins.

Aus dem bis jetzt vorliegenden thatsächlichen, im Vorstehenden erörterten Material dürften zur Aufstellung einer rationellen Formel für das Morphin (und seinen Methylester Codeïn) folgende Punkte als besonders wichtig hervorzuheben sein:

1. Das Morphin ist eine tertiäre Base.

2. Das Morphin enthält ein Methyl am Stickstoff gebunden.

3. Im Methylmorphimethin sind zwei Methyle am Stickstoff gebunden. Man kann sich daher die Umwandlung des Codeïns in das Methylmorphimethin nur so vorstellen, dass dabei ein ringförmiger Komplex, der den Morphinstickstoff als Glied enthält, geöffnet wird.

4. Das Methylmorphimethin wird durch Essigsäureanhydrid in β-Oxäthyldimethylamin und ein Phenanthrenderivat zerlegt.

Die Bindung beider Komplexe muss eine ätherartige sein. Sie kann nur durch das Sauerstoffatom des Oxyäthyldimethylamins vermittelt werden.

5. Das Morphin enthält ein Phenolhydroxyl, ein Alkoholhydroxyl und ein indifferentes, ätherartig gebundenes Sauerstoffatom.

6. Das Morphin ist das Derivat eines Tetrahydrophenanthrens.

7. Das Methylmorphimethin ist ein Dihydrophenanthrenderivat.

8. Wäre das Methylmorphimethin, wie ursprünglich angenommen, das Derivat eines Orthodihydrophenanthrens, so müsste es sich mit ähnlicher Leichtigkeit spalten lassen, wie der Dihydro-β-naphtoläther

des Dimethyläthanolamins. Die relative Schwierigkeit der Spaltung des Methylmorphimethins in Hydramin und Phenanthrenderivat spricht also gegen die Annahme eines Orthodihydrophenanthrens.

9. Das Methylmorphimethin enthält zwei [1]) asymmetrische Kohlenstoffatome. Dieselben lassen sich nur durch das Vorhandensein der Gruppen

$$>CH.OH \text{ und } >CH.O.(CH_2)_2.N(CH_3)_2$$

erklären. Man ist demnach zu der Annahme gezwungen, dass das Methylmorphimethin sich von einem Paradihydrophenanthren ableitet, und dass sowohl das Alkoholhydroxyl als auch das indifferente Sauerstoffatom am dihydrierten Benzolkern stehen.

10. Aus den Untersuchungen von Vongerichten über die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins, insbesondere aus der Oxydation des Morphols zu Phtalsäure folgt, dass auch das Methoxyl des Methylmorphimethins (Phenolhydroxyl des Morphins) am dihydrierten Benzolkern haftet. Somit stehen die drei Sauerstoffatome des Methylmorphimethins an einem dihydrierten Benzolkern.

11. Codeïn und Morphin sind, wie erwähnt, Tetrahydroderivate des Phenanthrens und können die vier Wasserstoffatome, welche die Hydrierung bedingen, nicht in einem und demselben Benzolkern tragen, was ohne weiteres aus Vorstehendem folgt.

Die Abspaltung der Hydraminbase aus dem Codeïn durch zwei Spaltungsreaktionen macht es zweifellos, dass der 2wertige Komplex

$$CH_3-\overset{|}{N}-CH_2-CH_2-\overset{|}{O}$$

an zwei Stellen des Phenanthrens eingefügt ist, und zwar haften Stickstoff und Sauerstoff dieses Restes je an einem dihydrierten Benzolkern des Phenanthrenrestes.

Kombiniert man all dieses Material, so kommen nach Knorr [2]) für das Methylmorphimethin vor allem die Formeln

I.

HO H >C   C< H O.(CH₂)₂.N.(CH₃)₂   OH

[1]) In Knorrs Mitteilung Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 746 steht infolge eines Druckfehlers „drei“ statt „zwei“. [2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 747.

II.

$(CH_3)_2 . N . (CH_2)_2 . O$

und dementsprechend für das Morphin die Formeln

I.

II [1].

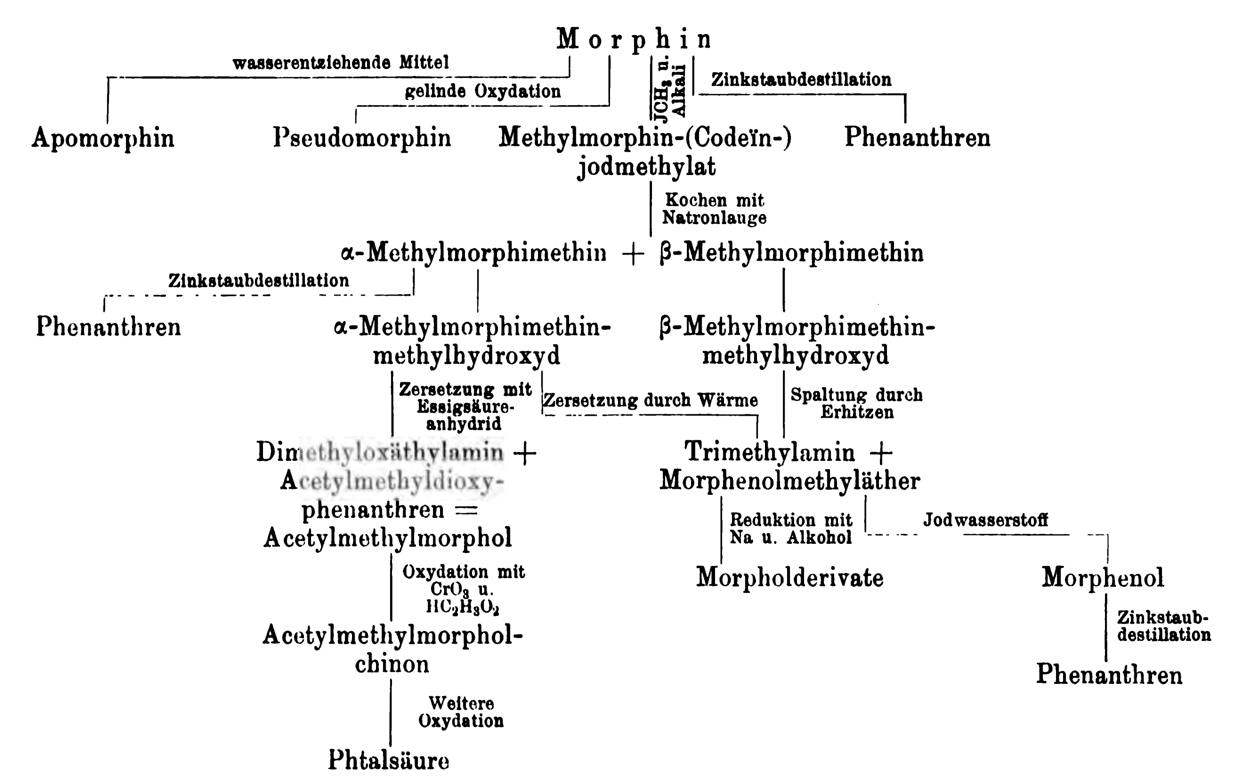
in Betracht.

Die Formeln I scheinen nach Knorrs Meinung dem heute vorliegenden experimentellen Material am besten Rechnung zu tragen.

---

[1]) In Knorrs Abhandlung Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 747 ist diese Formel durch einen Druckfehler entstellt.

Zusammenstellung der wichtigen Umwandlungen und Spaltungen des Morphins.



Hypothetisch ist an diesen Formeln insbesondere die Annahme der Einfügung des Hydraminrestes in der Peristellung. Da aber die früher befürwortete Annahme, dass der Rest des Aethanolmethylamins

$$CH_3 . \overset{|}{N} . CH_2 . CH_2 . \overset{|}{O}$$

in Orthostellung dem tetrahydrierten Phenanthren eingefügt sei, nicht aufrecht erhalten werden konnte, lag es am nächsten, die Einfügung dieses zweiwertigen Restes in der Peristellung anzunehmen, welche bei Ringschliessungen die Funktionen der Orthostellung zeigt. Obige Formel I für Morphin dürfte demnach gegenwärtig dem vorliegenden experimentellen Material am besten Rechnung tragen.

Thebaïn.

Das Thebaïn (silberglänzende Tafeln vom Schmelzpunkt 193°) kommt im Opium in Mengen von 0,20 bis 1,0 % vor.

Es wurde darin im Jahre 1835 von Thiboumery entdeckt.

Mit seiner Untersuchung beschäftigten sich zuerst Pelletier[1]), der die neue Base mit dem Namen „Paramorphin" bezeichnete, da er sie für isomer mit Morphin hielt, ferner Couerbe[2]) und Kane[3]). Letzterer führte die Bezeichnung „Thebaïn" für die Base ein.

Die jetzt angenommene Zusammensetzung

$$C_{19}H_{21}NO_3$$

wurde von Anderson[4]) ermittelt und von Hesse[5]) durch die Analyse einer Anzahl von Salzen bestätigt.

Von diesen Salzen ist das Chlorhydrat von besonderem Interesse. Hesse erhielt es durch Uebergiessen des Thebaïns mit heissem Wasser und Zusatz von verdünnter Salzsäure bis zur Lösung. Kochte er die schwach salzsaure Lösung einmal auf, so färbte sie sich gelb, und es krystallisierte nunmehr beim Erkalten das Chlorhydrat einer an-

---

[1]) Journ. de Pharm. **21**, 569; Ann. d. Chem. **16**, 38.
[2]) Ann. chim. et phys. [2] **59**, 155; Ann. d. Chem. **17**, 171.
[3]) Ann. d. Chem. **19**, 7.
[4]) Ann. d. Chem. **86**, 186.
[5]) Ann. d. Chem. **153**, 69.

deren, im freien Zustande amorphen Base aus, die er für isomer mit Thebaïn hielt und mit dem Namen *Thebenin* belegte.

Durch Einwirkung starker Salzsäure auf Thebaïn gewann Hesse ferner eine gelbe, amorphe Verbindung, die er *Thebaïcin* nannte.

Vergleicht man Thebaïn, Morphin und Codeïn bezüglich ihrer Zusammensetzung, so drängt sich die Vermutung auf, dass das Thebaïn dem Morphin und Codeïn verwandt sei, denn diese drei Alkaloide enthalten je drei Atome Sauerstoff im Molekül.

$C_{17}H_{19}NO_3$	$C_{18}H_{21}NO_3$	$C_{19}H_{21}NO_3$
Morphin	Codeïn	Thebaïn.

Auch das gemeinschaftliche Vorkommen der drei Basen im Opium legt diese Vermutung nahe. In der That hat die genaue Untersuchung des Thebaïns, welche in jüngster Zeit von Martin Freund[1]) durchgeführt wurde, dargethan, dass Morphin und Thebaïn in naher Beziehung zu einander stehen.

Roser und Howard führten nach der Methode von Zeisel den Nachweis, dass das Thebaïn zwei an Sauerstoff gebundene Methylgruppen enthält. Sie sprachen schon daraufhin die Vermutung aus, dass dasselbe, wie die Formeln

$\begin{matrix}HO\\HO\end{matrix}>C_{17}H_{17}NO$	$\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}>C_{17}H_{17}NO$	$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}>C_{17}H_{15}NO$
Morphin	Codeïn	Thebaïn

darthun, dem Morphin und Codeïn nahe stehe.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung addierten jene Forscher Jodalkyl an Thebaïn, erhielten dabei das Jodmethylat $C_{19}H_{21}NO_3 . CH_3J$ und bewiesen so, dass das Thebaïn eine tertiäre Base ist.

Spaltungen des Thebaïns, Abbau desselben zum Phenanthren.

M. Freund[2]) hat mit dem Thebaïn ähnliche Spaltungen durchgeführt wie sie beim Abbau des Morphins und Codeïns[3]) beobachtet worden sind.

---

[1]) Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2961; **28**, 941; **30**, 1357; **32**, 168.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1364.

[3]) O. Fischer u. E. Vongerichten ebenda **19**, 794. Knorr, l. c. **27**, 1147; vergl. das Kapitel über Morphin und Codeïn.

Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid zerfällt das Thebaïn in Methyloxäthylamin und in das Acetylderivat einer stickstofffreien Verbindung, die „*Thebaol*" genannt wurde.

$$\underset{\text{Thebaïn}}{(CH_3.O)_2C_{16}H_{12}O.N.CH_3} + \underset{\text{Essigsäureanhydrid}}{2(CH_3.CO)_2O}$$

$$= \underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3.O)_2.C_{14}H_7.O.COCH_3} +$$

$$\underset{\text{Diacetylmethyloxäthylamin.}}{\overset{CH_3.CO}{CH_3}{>}N.CH_2.CH_2.O.COCH_3} + CH_3.COOH$$

In ganz ähnlicher Weise gelang es, auch das Thebaïnjodmethylat zu spalten. Beim Kochen desselben mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von Silberacetat entsteht wieder Acetylthebaol, während als Base diesmal Dimethyloxäthylamin auftritt:

$$\underset{\text{Thebaïnjodmethylat}}{(CH_3.O)_2C_{16}H_{12}O.\underset{J}{N}(CH_3)_2} + (CH_3.CO)_2O = HJ +$$

$$\underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3.O)_2.C_{14}H_7.O.COCH_3} + \underset{\text{Acetyldimethyloxäthylamin.}}{(CH_3)_2.N.CH_2.CH_2.O.CO.CH_3}$$

Die letztere Spaltung ist analog der des Methylmorphimethins in Acetylmethylmorphol und Dimethyloxäthylamin (s. p. 170).

$$\underset{\text{Methylmorphimethin}}{\overset{CH_3.O}{HO}{>}C_{16}H_{13}ON{<}\overset{CH_3}{CH_3}} + 2(CH_3.CO)_2O = 2CH_3.COOH$$

$$+ \underset{\substack{\text{Acetylmethyldioxyphenanthren}\\ = \text{Acetylmethylmorphol}}}{\overset{CH_3.O}{CH_3.COO}{>}C_{14}H_8} + \underset{\substack{\text{Acetyldimethyl-}\\ \text{oxäthylamin.}}}{(CH_3)_2.N.CH_2.CH_2.O.COCH_3}$$

Die Beobachtung, dass sich aus Thebaïn Methyloxäthylamin, aus dem Thebaïnmethyljodid Dimethyloxäthylamin abspaltet, beweist mit völliger Sicherheit, dass ebenso wie im Morphin und Codeïn auch im Thebaïn nur eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden ist. Die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ ist demzufolge in $(CH_3O)_2C_{16}H_{12}ON.CH_3$ aufzulösen.

Das Thebaol.

Der stickstofffreie Körper, welcher beim Abbau des Codeïns entsteht, ist als Acetylmethyldioxyphenanthren (siehe dieses) erkannt worden. Demzufolge wurden Morphin und Codeïn als Derivate eines tetrahydrierten Dioxyphenanthrens formuliert.

Die glatt verlaufenden Spaltungen des Thebaïns liessen vermuten, dass dieses Alkaloid in ähnlicher Weise zu formulieren sei.

In der That gelang es Freund, einen Beweis dafür zu erbringen, dass das Thebaol

$$(CH_3O)_2C_{14}H_7OH$$

als ein trisubstituiertes Phenanthren aufzufassen ist[1]).

Durch Destillation des Thebaols über Zinkstaub konnte er Phenanthren erhalten.

Einen weiteren Beweis für die Zugehörigkeit des Thebaols zum Phenanthren erbrachte er durch Oxydation des Acetylthebaols. Acetylthebaol geht bei der Behandlung mit Chromsäure und Eisessig in einen Körper von der Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_6$ über, der die Eigenschaften eines Chinons zeigt und demzufolge *„Acetylthebaolchinon"* benannt worden ist. Durch Verseifen lässt sich dasselbe in Thebaolchinon überführen.

$$\underset{\text{Acetylthebaol}}{\begin{matrix}(CH_3.O)_2\searrow \\ CH_3CO.O\nearrow\end{matrix} C_{14}H_7} + 3O \longrightarrow H_2O + \underset{\text{Acetylthebaolchinon}}{\begin{matrix}(CH_3.O)_2\searrow \\ CH_3CO.O\nearrow\end{matrix} C_{14}H_5O_2}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{Thebaolchinon.}}{\begin{matrix}(CH_3.O)_2\searrow \\ HO\nearrow\end{matrix} C_{14}H_5O_2}$$

Das Thebaolchinon ist ein Orthodiketon, denn es zeigt die für Orthodiketone charakteristische Reaktion, mit Orthodiaminen unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser zusammenzutreten.

Dieses Verhalten sowie die sonstigen Eigenschaften des Thebaolchinons weisen mit Sicherheit darauf hin, dass dasselbe als trisubstituiertes Phenanthrenchinon, das Thebaol als Oxydimethoxyphenanthren aufzufassen ist.

$$\begin{matrix}(CH_3O)_2\searrow \\ HO\nearrow\end{matrix} C_{12}H_5 \begin{matrix}\nearrow CO \\ | \\ \searrow CO\end{matrix}$$

Thebaolchinon.

Das Thebaolchinon liefert bei der Oxydation mit Permanganat eine Säure von der Zusammensetzung $C_9H_8O_5$, welche sich mit der Orthomethoxylphtalsäure

$$C_6H_3 \begin{matrix}\nearrow OCH_3 & 1 \\ - COOH & 2 \\ \searrow COOH & 3\end{matrix}$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1365.

identisch erwies[1]). Dieser Befund gibt, wie wir noch des Weiteren erörtern werden, einigen Aufschluss über die Stellung der Methoxylgruppen im Thebaïn.

Unter Berücksichtigung der angeführten Thatsachen hat Freund für das Thebaïn folgende Konstitutionsformel aufgestellt[2]):

I
OCH_3

$H_3C.N$
H_2C H III
H_2C H OCH_3
O

Thebaïn.

Sie bringt die nahen Beziehungen von Thebaïn zu Morphin und Codeïn zum Ausdruck. Alle drei Alkaloide sind Phenanthrenderivate; Thebaïn ist von einem dihydrierten, die beiden anderen Alkaloide dagegen sind von einem tetrahydrierten Kohlenwasserstoff abzuleiten, in welchen unter Bildung des Morpholinringes der Rest des Methyloxäthylamins $CH_3—\overset{|}{N}.CH_2.CH_2.\overset{|}{O}$ eingetreten ist:

CH_3
N
$\begin{matrix}HO\\HO\end{matrix}>C_{14}H_{10}$ CH_2
CH_2
O
Morphin

CH_3
N
$\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}>C_{14}H_{10}$ CH_2
CH_2
O
Codeïn

CH_3
N
$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}>C_{14}H_8$ CH_2
CH_2
O
Thebaïn.

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1371.

2) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1367; **32**, 176.

Der Ort, an welchem diese Substitution sich vollzogen hat, ist für das Thebaïn durch den noch zu erörternden Abbau desselben zum Pyren ermittelt worden.

Für die Stellung der beiden Methoxylgruppen im Thebaïn ist durch Oxydation des Thebaolchinons zur o-Methoxyphtalsäure erwiesen, dass eines der Methoxyle im Benzolkern I, das andere im Benzolkern III enthalten ist, wie folgende Formeln es darthun:

Thebaïn → Thebaol →

Thebaolchinon[1]) → o-Methoxyphtalsäure.

Die unter dem Einfluss von Essigsäureanhydrid sich vollziehende Spaltung des Thebaïns würde sich folgendermassen gestalten:

---

[1]) Eine Entscheidung, an welchen der Kohlenstoffe die Methoxylgruppen im Molekül des Chinons und folglich auch in dem des Thebaïns haften, kann zur Zeit noch nicht getroffen werden. Vermutungen darüber lassen sich aus der Thatsache aufbauen, dass bei der Oxydation des Acetylthebaolchinons stets der Geruch nach Vanillin auftritt (Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1372).

OCH_3

$.CO.CH_3$

$O.COCH_3$

$H_3C.N$

H_2C

H_2C

H

H

$O.CH_3$

O

CH_3CO $.O.COCH_3$

=

$CO.CH_3$

$H_3C.N$

H_2C

H_2C

$CH_3CO.O$

+

OCH_3

OCH_3

$OCO.CH_3$

$+ CH_3COOH$

In ganz analoger Weise zerfällt das Thebaïnjodmethylat

OCH_3

CH_3

$CH_3.N$ — J

H_2C

H_2C

H

H

OCH_3

O

CH_3CO $O.COCH_3$

=

CH_3

$H_3C.N$

H_2C

H_2C

O

$CH_3.CO$

+

OCH_3

OCH_3

$O.CO.CH_3$

$+ HJ$

Abbau des Thebaïns zum Pyren. Konstitution des Thebenins.

Das Thebenin wurde ursprünglich von Hesse für ein Isomeres des Thebaïns gehalten. Eingehende Versuche haben aber ergeben, dass es aus dem Thebaïn unter Ersatz einer an Sauerstoff gebundenen Methylgruppe durch Wasserstoff entsteht, also die Zusammensetzung

$$C_{18}H_{19}NO_3$$

besitzt.

Das Thebenin ist eine sekundäre Base. Denn es vereinigt sich mit Jodmethyl zu einem Jodmethylat von der Zusammensetzung

$$C_{20}H_{24}NO_3J,$$

mit Jodäthyl liefert es eine Verbindung, für welche die Formel

$$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\!\!>C_{16}H_{11}O . \underset{\displaystyle J}{\overset{|}{N}}\!\!\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ -C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{matrix}$$

bewiesen ist [1]).

Das Jodmethylat liefert bei der Spaltung mit Kalilauge ganz glatt neben Trimethylamin einen stickstofffreien, als *„Thebenol"* bezeichneten Körper. Das Jodäthylat liefert ebenfalls Thebenol neben Methyldiäthylamin.

$$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\!\!>C_{16}H_{11}O . \underset{\displaystyle J}{\overset{|}{N}}\!\!\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ -C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{matrix} = \underset{\text{Thebenol.}}{\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\!\!>C_{16}H_{10}O} + N\!\!\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ -C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{matrix} + HJ$$

Der Unterschied „CH_2" in der Zusammensetzung von Thebaïn und Thebenin ist also dadurch bedingt, dass eine der beiden an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen des tertiären Thebaïns beim Uebergang in das sekundäre Thebenin abgespalten wird.

$$\underset{\text{Thebaïn}}{\begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O \end{matrix}\!\!>(C_{16}H_{12}O) = N.CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Thebenin.}}{\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix}\!\!>(C_{16}H_{11}O) - NH.CH_3}$$

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1359.

Das Thebenol.

Die für das Thebenol sich ergebende Formel

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3O}{HO}\!\!>C_{16}H_{10}O$$

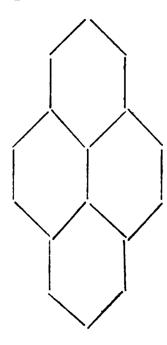
ist durch eine Reihe von Versuchen weiter aufgeklärt worden, die bedeutungsvoll geworden sind für die Frage nach der Konstitution des Thebaïns.

Dass neben der Methoxylgruppe ein Phenolhydroxyl vorhanden ist, liess sich sowohl durch Methylierung bei Gegenwart von Alkali wie auch durch Acetylierung beim Kochen mit Essigsäureanhydrid beweisen.

Gegen Alkali ist das Thebenol sehr beständig und spaltet beim Schmelzen damit nur die Methylgruppe unter Bildung des *„Northebenols"* $(HO)_2C_{16}H_{10}O$ ab [1]).

Von besonderer Wichtigkeit für die Ermittelung der Konstitution des Thebenols ist, dass es bei der Zinkstaubdestillation Pyren liefert [2]). Derselbe Kohlenwasserstoff wurde noch auf einem zweiten Wege, nämlich durch Reduktion des Thebenols mit Jodwasserstoff und Phosphor, erhalten [3]).

Für das Pyren haben Bamberger und Philip [4]) durch umfassende Versuche die Konfiguration



festgestellt.

Auf Grund dieser Spaltungsreaktionen und seiner Entstehung aus Thebaïn kommen für das Thebenin nach Freund die folgenden beiden Formeln

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1382.
2) u. 3) ebenda, 1383.
4) Ann. d. Chem. **240**, 147.

I. — I, II, III — $H_3C.NH$, HC, H, H, H_2C, O — OCH_3, OH

II. — I, II, III — $H_3C.NH$, H_2C, H, H_2C, O — OCH_3, OH

Thebenin

in Frage.

Für das Thebenol sind die Formeln

I. — I, II, III — HC, H, HC, H, O — OCH_3, OH

II. — I, II, III — H_2C, H_2C, O — OCH_3, OH

Thebenol

in Betracht zu ziehen, von welchen die eine ebensogut wie die andere den Uebergang dieser Verbindung in den Kohlenwasserstoff Pyren zu erklären vermag. Wird im Thebenol die Sauerstoffbindung des Furanringes gelöst, so braucht die entstehende zweigliedrige Seitenkette nur in den oberen Ring II einzugreifen, um den Komplex des Pyrens zu bilden.

Der Abbau des Thebaïns zum Pyren durch das Thebenin hindurch beweist, dass im Thebaïn der Morpholinring am Benzolkern III des Phenanthrens angegliedert ist.

Mit obigen Formeln lassen sich die Umsetzungen des Thebenins befriedigend erklären.

Die Spaltung des Thebeninmethinmethyljodids in Trimethylamin und Thebenol würde sich dann in folgender Weise vollziehen:

$= N(CH_3)_3 + HJ +$

Thebeninmethinmethyljodid — Thebenol.

Der Uebergang des tertiären Thebaïns in das sekundäre Thebenin könnte unter Annahme der Anlagerung und Wiederabspaltung von einem Molekül Wasser folgendermassen gedeutet werden [1]:

$\longrightarrow$

Thebaïn — Thebenin.

Diese eigenartige Reaktion, welche sich beim Uebergang des Thebaïns in das Thebenin vollzieht, ist von Freund etwas eingehender studiert worden, indem er die Einwirkung alkoholischer Lösungen von Chlorwasserstoff auf Thebaïn untersuchte [2].

Dabei ergab sich, dass beim Erhitzen von Thebaïn mit alkoholischen Lösungen von Chlorwasserstoff die Reaktion in zwei Phasen verläuft. Zunächst tritt, ebenso wie bei Anwendung von verdünnter, wässeriger Salzsäure, Bildung von Thebenin ein, dessen Phenolhydroxyl

[1] Ueber eine andere Deutung s. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 745 und p. 204 dieses Buches.

[2] Ber. d. d. chem. Ges. 32, 169.

hierauf durch die Einwirkung des Alkohols und Chlorwasserstoffs verestert[1]) wird.

Zum Beispiel wurde bei Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure ein mit dem Thebaïnchlorhydrat isomeres Salz $C_{19}H_{21}NO_3 . HCl$ erhalten. Die demselben zu Grunde liegende Base erwies sich als ein methyliertes Thebenin, und das durch erschöpfende Methylierung derselben gewonnene stickstofffreie Abbauprodukt als ein *Methylthebenol*. Das letztere kann auch durch Methylierung von Thebenol erhalten werden. Die neue Base, von Freund *„Methebenin“* genannt, kann durch Kochen mit Salzsäure in das Thebeninchlorhydrat und letzteres umgekehrt durch Erhitzen mit methylalkoholischer Salzsäure in Methebeninchlorhydrat übergeführt werden.

$$\begin{array}{ccc} {}^{CH_3O}_{HO}\!>C_{16}H_{11}O{-}N\!<^{CH_3}_{H} & \longrightarrow & {}^{CH_3O}_{HO}\!>C_{16}H_{10}O \\ \text{Thebenin} & & \text{Thebenol} \\ \downarrow\uparrow & & \downarrow \\ {}^{CH_3O}_{CH_3O}\!>C_{16}H_{11}O{-}N\!<^{CH_3}_{H} & \longrightarrow & {}^{CH_3O}_{CH_3O}\!>C_{16}H_{10}O \\ \text{Methebenin} & & \text{Methebenol.} \end{array}$$

In analoger Weise hat Freund aus dem Thebaïn mittelst äthylalkoholischer Salzsäure *„Aethebenin“* und aus diesem *„Aethebenol“*, mittels propylalkoholischer Salzsäure *„Prothebenin“* und aus diesem *„Prothebenol“* dargestellt[2]).

Morphothebaïn und seine Derivate.

Durch Einwirkung stark konzentrierter Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure auf Thebaïn gewannen Roser und Howard[3]) eine neue Base, von der sie die Zusammensetzung $C_{17}H_{17}NO_3$ annahmen und welche sie als die dem Thebaïn zu Grunde liegende Dihydroxylverbindung ansprachen. Sie bezeichneten dieselbe als Morphothebaïn.

Freund[4]) hat diese Verbindung noch einmal eingehend unter-

---

[1]) Ueber derartige, durch alkoholische Salzsäure herbeigeführte Aetherifizierungen von Phenolhydroxylen liegen in der Litteratur mehrere Beobachtungen vor. Man vergl. Liebermann u. Hagen, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1427. Will u. Albrecht, ebenda **17**, 2098.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 170.

[3]) Howard, Inaug.-Diss., Marburg 1885; Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 527.

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 173.

sucht und nachgewiesen, dass derselben die um CH_2 reichere Formel

$$C_{18}H_{19}NO_3$$

zukommt, und dass in ihr noch das eine der beiden im Thebaïn vorhandenen Methoxyle erhalten geblieben ist.

Es lag nun die Annahme sehr nahe, dass die Beziehung des Morphothebaïns zum Thebaïn die eines Phenols zu seinem Methyläther sei, wie sie in den Formeln

$$\begin{matrix} CH_3O \\ HO \end{matrix} > C_{17}H_{15}NO_3 \qquad \begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O \end{matrix} > C_{17}H_{15}NO_3$$

zum Ausdruck kommt, da das Morphothebaïn auch eine tertiäre Base darstellt. Nachdem jedoch die Ueberführung von Morphothebaïn in Thebaïnjodmethylat durch Behandeln mit Jodmethyl nicht gelang, musste diese Annahme aufgegeben werden.

Ebenso verlief die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Morphothebaïn in ganz anderem Sinne [1], als es die Annahme einer so engen Verwandtschaft mit dem Thebaïn voraussehen lässt. Während letzteres in Acetylthebaol und Methyloxäthylamin gespalten wird (siehe p. 197), erleidet das Morphothebaïn keine so weitgehende Zerlegung; es liefert dabei ein Triacetylderivat

$$C_{18}H_{16}NO_3(C_2H_3O)_3.$$

Auch das Verhalten der Jodmethylate beider Basen gegen Alkali ist ein ganz verschiedenes. Unter den Bedingungen, unter denen Thebaïnjodmethylat glatt Tetramethyläthylendiamin abspaltet, wird das Morphothebaïnjodmethylat überhaupt nicht verändert. Erst beim Schmelzen mit Alkali tritt unter tiefgreifender Zersetzung ein Gemisch von Basen auf.

Aus allen diesen Beobachtungen darf mit ziemlicher Sicherheit der Schluss gezogen werden, dass beim Uebergang des Thebaïns in das Morphothebaïn nicht nur Abspaltung einer Methylgruppe eintritt, sondern dass auch der Morpholinkomplex des Thebaïns eine Umwandlung erleidet.

Man kann zum Beispiel nach Freund [2]) annehmen, dass die Sauerstoffbindung im Morpholinkomplex durch Addition von Salzsäure gelöst wird und die so entstehende Verbindung sehr leicht unter Wiederabspaltung von Salzsäure in ein Pyrrolidinderivat übergeht:

---

[1]) Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 174.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 175.

Thebaïn

Zwischenprodukt

Morphothebaïn.

Knorr[1]) hingegen nimmt an, dass die Umwandlungen des Thebaïns sowohl in Thebenin einerseits, als auch in Morphothebaïn andererseits in der ersten Phase der Reaktion als Uebergang eines dihydrierten in einen echten Benzolkern (analog der Spaltung des Dihydro-β-naphtoläthers des Dimethyläthanolamins[2]) zu deuten seien, entsprechend dem folgenden Schema:

Thebaïn

verd. HCl

Thebenin

rauch. HCl

Morphothebaïn.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 745 u. 746.

[2]) S. Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 744 und p. 186 dieses Buches.

In einer zweiten Reaktionsphase müssten sich dann die aufgespaltenen Systeme zum Furan-(Thebenin) resp. Pyrrolring (Morphothebaïn) nach Freunds Annahme zusammenschliessen.

Die Formulierung des Morphothebaïns als Pyrrolderivat würde sowohl der grossen Beständigkeit des Morphothebaïnjodmethylates gegen Alkali wie auch dem Umstande Rechnung tragen, dass, während Thebaïn beim Kochen mit Essigsäureanhydrid leicht Methyloxäthylamin abspaltet, aus Morphothebaïn unter gleichen Bedingungen ein Triacetylderivat entsteht, für welches die Konstitution

```
                          CH3   |
               CH3.CO.N         | C9H8O
                      /        /\   /
                 H2C /        /  \ /
                    |        | O.COCH3 |
CH3 . CO . O . HC --------   |         |
                              \       /
                               \     /
```

in Betracht gezogen werden könnte.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Freund, mit Rücksicht auf die nahen Beziehungen zwischen Morphin und Thebaïn sich bemühte, die Brücke zwischen beiden Alkaloiden zu schlagen.

Er versuchte, durch Reduktion des Thebaïns (Addition von zwei Wasserstoffatomen) zu einem Morphinderivat (Dimethylester des Morphins) zu gelangen.

Durch Einwirkung von Natrium und Alkohol auf Thebaïn erhielt er allerdings ein um zwei Wasserstoffatome reicheres Produkt — *Dihydrothebaïn* [1]) genannt — das aber sicher nicht den Dimethylester des Morphins darstellt.

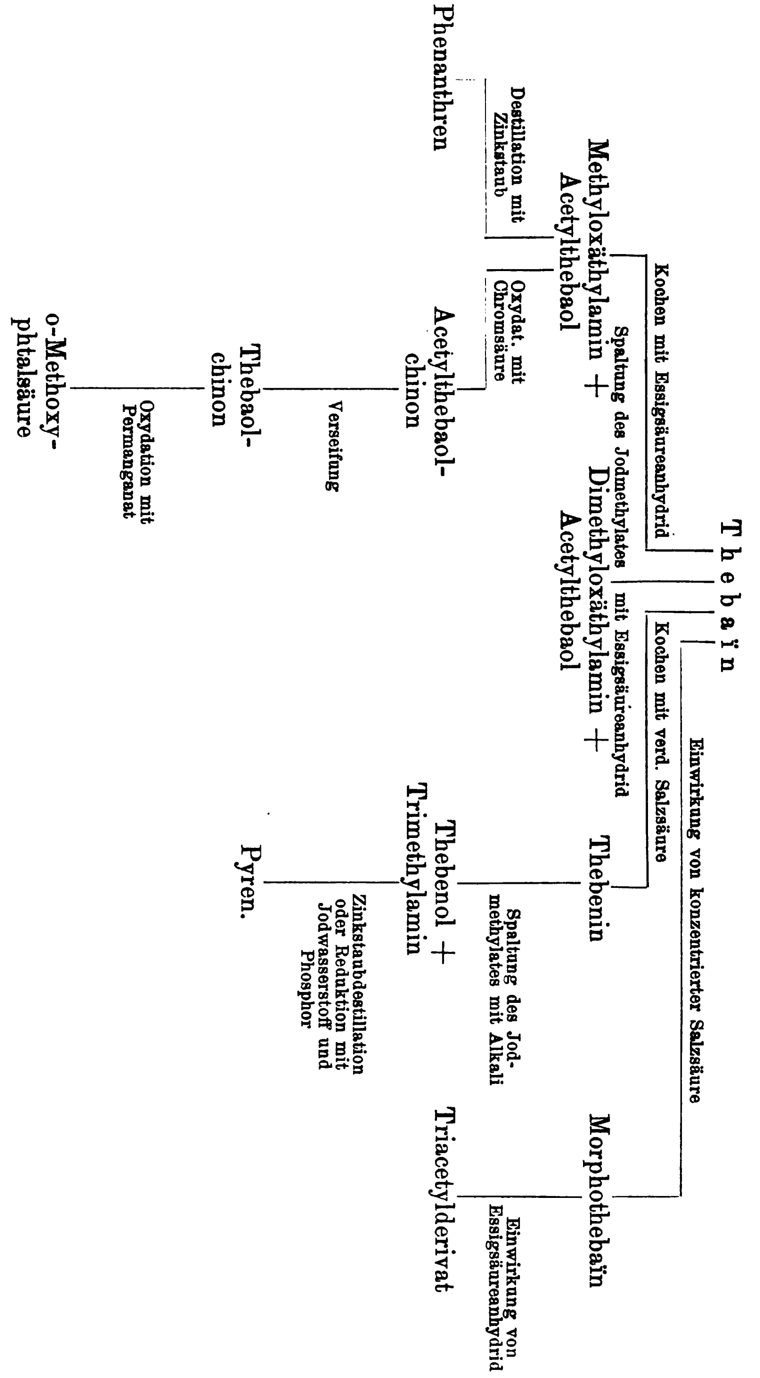
Dieses Resultat hat nichts Ueberraschendes, wenn man sich erinnert, dass Morphin und Thebaïn, wenn sie auch beide vom Phenanthren abstammen, doch ganz verschieden konstituiert sind. Während im Thebaïn, wie im Vorstehenden erörtert, die beiden Methoxyle auf Kern I und III des Phenanthrenkomplexes verteilt sind, hat Vongerichten gezeigt, dass im Morphin beide Hydroxyle in einem Kern, und zwar in III haften [2]). Auch in Bezug auf die Verteilung der additionellen Wassertoffatome und den Ort der Anlagerung des Morpholinringes an den Phenanthrenkomplex dürften Morphin und Thebaïn verschieden sein.

Zur Erleichterung der Uebersicht sei noch eine kurze Zusammenstellung der Spaltungen des Thebaïns angefügt.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 175.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 3198; s. auch p. 171 dieses Buches.

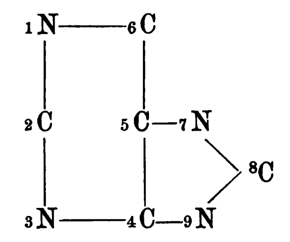

Spaltungen des Thebaïns.
Thebaïn
Kochen mit Essigsäureanhydrid
Spaltung des Jodmethylates mit Essigsäureanhydrid
Kochen mit verd. Salzsäure
Einwirkung von konzentrierter Salzsäure
Methyloxäthylamin + Acetylthebaol
Dimethyloxäthylamin + Acetylthebaol
Thebenin
Morphothebaïn
Destillation mit Zinkstaub
Oxydat. mit Chromsäure
Spaltung des Jod-methylates mit Alkali
Einwirkung von Essigsäureanhydrid
Phenanthren
Acetylthebaol-chinon
Thebenol + Trimethylamin
Triacetylderivat
Verseifung
Zinkstaubdestillation oder Reduktion mit Jodwasserstoff und Phosphor
Thebaol-chinon
Pyren.
Oxydation mit Permanganat
o-Methoxy-phtalsäure

VI.

Alkaloide der Puringruppe.

Wir werden in dieser Gruppe das
Caffeïn,
Theobromin und
Theophyllin
behandeln.

Emil Fischer hat als den Stammvater der Harnsäure und der nahe verwandten Xanthinkörper die von ihm „Purin“ [1]) genannte Verbindung $C_5N_4H_4$ mit dem Kohlenstoffstickstoffkern:



aufgefunden [2]). Er leitet demzufolge alle Verbindungen der Xanthin- und Hypoxanthinreihe ebenso wie die Harnsäure von diesem Kerne, der eine Kombination des Alloxan- (Metadiazin-) und Imidazolringes darstellt, ab, und numeriert die neun Glieder desselben, um den Ort der Substitution angeben zu können, in beistehender Weise.

Da das Purin in den Lehrbüchern noch nicht beschrieben ist und als der Stammvater wichtiger Alkaloide figuriert, seien seine Gewinnung und seine Eigenschaften hier erörtert [3]).

---

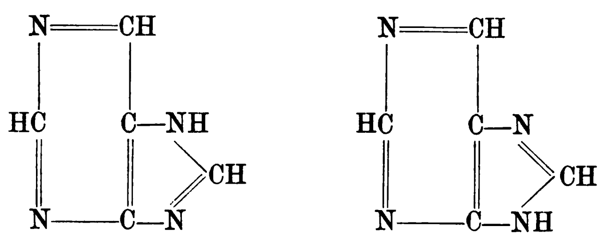
[1]) Der Name „Purin“ ist aus den Worten Purum und uricum kombiniert.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2550.

[3]) Eine Zusammenstellung aller seiner Beobachtungen in der Puringruppe, welche in zahlreichen, über einen Zeitraum von 18 Jahren zerstreuten Abhandlungen niedergelegt sind, hat E. Fischer in der Abhandlung „Synthesen in der Puringruppe“ (Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 436—504) gegeben.

Purin.

Man hat für das Purin die Wahl zwischen den beiden Formeln



welche einen Fall von Tautomerie darbieten, der an diejenige der Amidine erinnert. Das Gleiche wiederholt sich bei allen Purinderivaten, bei welchen der Imidazolring keinen Sauerstoff enthält; es gehören zu diesen zum Beispiel das Xanthin und das Theophyllin.

Wir benützen, wie E. Fischer (Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 449) für das freie Purin nur die Formel I und folgen demselben Grundsatze in allen ähnlichen Fällen.

Darstellung.

E. Fischer hat sich lange vergebens bemüht, das Purin aus dem Trichlorpurin darzustellen. Die Hauptschwierigkeit bot dabei die Empfindlichkeit des Purinkernes. Wird nämlich das Trichlorpurin bei gewöhnlicher Temperatur mit starkem Jodwasserstoff und Jodphosphonium behandelt, so verliert es nicht allein das Halogen, sondern auch ein Kohlenstoffatom, und verwandelt sich in ein Produkt, welches Fischer *Hydurinphosphorsäure* [1]) genannt hat. Er betrachtet dieselbe als ein den Amidophosphorsäuren vergleichbares Derivat einer Base $C_4H_8N_4$ und gibt ihr deshalb die Formel $C_4H_7N_4PO_3H_2$.

Da nach allen Erfahrungen in der Puringruppe die Methylderiate experimentell leichter zu behandeln sind, so studierte Fischer den Reduktionsvorgang zunächst bei dem 7-Methyl- 2,6-Dichlorpurin. Die hier gesammelten Erfahrungen führten ihn schliesslich zur Darstellung des freien Purins aus dem Trichlorpurin nach folgender Methode.

Das Trichlorpurin wird durch Jodwasserstoff und Jodphosphonium bei 0° nur partiell reduziert und liefert in ansehnlicher Menge ein *Dijodpurin*, welches nach der Gleichung

$$C_5HN_4Cl_3 + 4\,HJ = C_5H_2N_4J_2 + 3\,HCl + 2\,J$$

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 2546.

entsteht und die Struktur

```
N=====C.J
|     |
J.C   C—NH
||    ||   \
||    ||    >CH
||    ||   //
N-----C—N
```

besitzt.

Die geringe Affinität des Jods zum Kohlenstoff gestattet nun, bei dieser Verbindung die totale Reduktion durch blosses Kochen mit Zinkstaub und Wasser auszuführen. Bei diesem milden Eingriff bleibt der Purinkern erhalten und es resultiert das freie Purin

```
N=====CH
|     |
HC    C—NH
||    ||   \
||    ||    >CH
||    ||   //
N-----C—N
```

Dasselbe ist eine leicht lösliche, hübsch krystallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 211—212°, welche sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze bildet.

Caffeïn,

1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin, (1,3,7-Trimethylxanthin).

```
CH3.N-----CO
    |     |
    OC    C—N.CH3
    |     ||   \
    |     ||    >CH
    |     ||   //
CH3.N-----C—N
```

Das Caffeïn, auch Coffeïn, Theïn genannt, ist von den natürlich vorkommenden Methylderivaten des Xanthins das älteste und wichtigste.

Es findet sich in den Blättern und Bohnen des Kaffeebaumes (0,5 %), im Thee (2 bis 4 %), im Paraguay-Thee von Ilex paraguayensis, in der Guarana, einer aus den Früchten von Paulinia sorbilis gewonnenen Masse (gegen 5 %) und in den Colanüssen (gegen 3 %). In geringer Menge kommt es auch im Kakao vor.

Zur Darstellung benützt man in der Regel Theestaub als Ausgangsmaterial.

Caffeïn krystallisiert mit 1 Molekül Wasser in seideglänzenden Nadeln, verliert das Krystallwasser teilweise an der Luft, vollständig bei 100°, schmilzt bei 234,5°.

Es bildet mit Säuren wohl charakterisierte Salze, die durch viel Wasser zerlegt werden.

Das Caffeïn ist jener Bestandteil von Thee und Kaffee, welcher die belebende Wirkung dieser Getränke auf die Nerven- und Herzthätigkeit ausübt.

Es ist also ein gesuchtes und begehrtes Genussmittel und findet auch in der Heilkunde als nervenerregendes Mittel Verwendung.

Die Entdeckung des Caffeïns im Kaffee wird gewöhnlich Robiquet und Pelletier und Caventou zugeschrieben (1821). In Wirklichkeit aber rührt die erste Mitteilung über dasselbe von Ferd. Runge her, welcher es unter dem Namen Kaffeebase in seinen 1820 erschienenen „Phytochemischen Entdeckungen" (Berlin 1820, S. 144) beschrieben, aber, wie es scheint, nicht in ganz reinem Zustand unter den Händen gehabt hat. Seine Identität mit dem aus dem Thee von Oudry[1]) isolierten Theïn wurde 1883 durch die Analysen von Jobst[2]) erkannt.

Die Konstitution des Caffeïns.

Die erste Beobachtung, welche die Verwandtschaft der Base mit der Harnsäure anzeigte, rührt von Stenhouse[3]) her, welcher sie auch im Paraguaythee fand. Durch Oxydation mit Salpetersäure erhielt er nämlich daraus eine Substanz, welche mit Ammoniak eine Purpurfarbe lieferte, ähnlich der des Murexids, und ausserdem das schön krystallisierte sogenannte Nitrotheïn, das heutige *Cholestrophan* (Oxalyldimethylharnstoff, Dimethylparabansäure),

$$CO\begin{matrix}\diagup N(CH_3)\,.\,CO \\ \quad\quad\quad\quad\quad | \\ \diagdown N(CH_3)\,.\,CO\end{matrix}$$

welches von Gerhardt für Dimethylparabansäure erklärt und später von A. Strecker[4]) thatsächlich durch Methylierung der Parabansäure erhalten wurde.

Die Resultate von Stenhouse sind von Rochleder[5]) weiter

1) Mag. Pharm. **19**, 49.
2) Ann. d. Chem. **25**, 63.
3) Ann. d. Chem. **45**, 371; **46**, 227.
4) Ann. d. Chem. **118**, 173.
5) l. c. **71**, 1.

verfolgt worden. Bei der Behandlung der Base mit Chlor in wässeriger Lösung entdeckte er das *Chlorcaffeïn*, ferner als Spaltungsprodukte das Methylamin (von ihm Formylin genannt), und die dem Alloxanthin ähnliche *Amalinsäure*.

Bei der Spaltung des Caffeïns durch Barythydrat fand A. Strecker[1]) das *Caffeïdin* $C_7H_{12}N_4O$, dessen weitere Zerlegung in Kohlensäure, Ameisensäure, Methylamin und Sarkosin von O. Schultzen[2]) und dann von Rosengarten und Strecker[3]) studiert wurde.

Anknüpfend an diese Versuche hat dann Emil Fischer die Untersuchung des Caffeïns übernommen und nicht nur die Konstitution desselben endgiltig festgestellt, sondern auch seine Synthese durchgeführt.

Er hat die Zerlegung des Caffeïns durch Chlor und Wasser in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff aufgefunden und dadurch die volle Analogie mit der Zerlegung der Harnsäure bewiesen[4]).

$$C_8H_{10}N_4O_2 + 2O + H_2O = C_6H_6N_2O_4 + C_2H_6N_2O.$$

In welcher Weise die beiden Spaltungsstücke Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff im Caffeïn miteinander verknüpft sind, darüber geben Abbauprodukte desselben, die unter anderen Bedingungen erhalten werden, Aufschluss. Zu diesen gehört Cholestrophan und Methylhydantoïn:

$$\mathrm{CO}\begin{array}{l}\diagup \mathrm{N(CH_3)-CO} \\ \qquad\qquad\quad | \\ \diagdown \mathrm{N(CH_3)-CO}\end{array} \qquad\qquad \mathrm{CO}\begin{array}{l}\diagup \mathrm{N(CH_3)-CH_2} \\ \qquad\qquad\quad | \\ \diagdown \mathrm{NH\text{———}CO}\end{array}$$

Cholestrophan — Methylhydantoïn

welche sich von dem Stickstoffkohlenstoffring $\mathrm{C}\begin{array}{l}\diagup \mathrm{N-C} \\ \qquad\ | \\ \diagdown \mathrm{N-C}\end{array}$ ableiten. Derselbe enthält die beiden Stickstoffatome und das Kohlenstoffatom der bei der zuerst erwähnten Spaltung entstandenen Harnstoffmolekel. Es gehören daher die beiden anderen Kohlenstoffatome dem Alloxanring an. Aus der Spaltung in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff ergibt sich ferner, dass von den zehn Wasserstoffatomen des

[1]) l. c. **157**, 1.
[2]) Zeitschr. f. Chem. **1867**, 614.
[3]) Ann. d. Chem. **157**, 1, (1871).
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 637 u. 1905, (1881) u. Ann. d. Chem. **215**, 253, (1882).

Caffeïns neun in Methylgruppen enthalten sind, während das zehnte eine Sonderstellung einnimmt. Diese Sonderstellung lässt sich, wie Fischer zeigte, auch daran erkennen, dass man ein Atom Wasserstoff, und zwar nur eins durch Chlor oder Brom ersetzen kann.

Ferner gelang Fischer die Verwandlung des so entstehenden Chlor- und Bromcaffeïns in das *Hydroxycaffeïn* und der Nachweis, dass diese Verbindung eine ungesättigte Gruppe enthält, weil sie durch Brom und Alkohol in das *Diäthoxyhydroxycaffeïn* verwandelt wird. Auch war es wichtig für die Aufklärung der Konstitution, dass er weiter durch Abbau des Diäthoxyhydroxycaffeïns das *Apocaffeïn*, die *Caffursäure*, die *Hydrocaffursäure* und das *Methylhydantoïn*, das *Hypocaffeïn* und das *Caffolin* erhielt.

Endlich gelang es ihm, das Caffeïn aus dem Xanthin durch Methylierung darzustellen und dadurch als Trimethylxanthin zu charakterisieren. Er leitete dann folgende Strukturformeln ab [1]:

```
HN——————CH                 CH3—N——————CH
|        ||  H                  |      ||  CH3
|        ||  |                  |      ||  |
CO       C—N                    CO     C—N
|        |   \                  |      |   \
|        |    >CO               |      |    >CO
|        |   /                  |      |   /
HN——————C=N                CH3—N——————C=N
  Xanthin                       Caffeïn.
```

Das eingehende Studium der Purinverbindungen [2]) führte ihn aber später dazu, diese Formeln aufzugeben und an ihre Stelle die recht ähnlichen, schon 1875 von Medicus [3]) auf spekulativem Wege entwickelten Strukturformeln

```
HN——————CO                 CH3—N——————CO
|        |   H                  |      |   CH3
|        |   |                  |      |   |
CO       C—N                    CO     C—N
|        ||   \                 |      ||   \
|        ||    >CH              |      ||    >CH
|        ||   //                |      ||   //
HN——————C—N                CH3—N——————C—N
  Xanthin                       Caffeïn
```

zu setzen [4]) (1897).

---

[1]) Ann. d. Chem. **215**, 313.
[2]) Siehe Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 435.
[3]) Ann. d. Chem. **175**, 243, (1875).
[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 553, (1897).

Von all den Strukturformeln des Caffeïns, welche die Litteratur bietet, hat nur noch diese Bedeutung, weil sie durch die Versuche Fischers und durch die von ihm durchgeführten Synthesen des Caffeïns bestätigt wurde.

Zu dieser Auffassung des Caffeïns als 1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin führte insbesondere die Erkenntnis, dass das Hydroxycaffeïn eine Trimethylharnsäure von der Formel

```
CH3.N——CO                          CH3.N——CO
    |   |                              |    |
    CO  C—N.CH3         oder           CO   C—N.CH3
    |   ||  \                          |    ||  \
    |   ||   CO                        |    ||   >C.OH
    |   ||  /                          |    ||  //
CH3.N——C—NH                        CH3.N——C—N
Hydroxycaffeïn
```

ist. Den Beweis dafür lieferten folgende Beobachtungen [1]:

Das Hydroxycaffeïn entsteht ausserordentlich leicht, ähnlich der Harnsäure, aus der entsprechenden Pseudoharnsäure.

```
CH3.N——CO                                CH3.N——CO
    |   |                                    |    |
    |   |  CH3            −H2O               |    |
    CO  HC.N.CO.NH2     ——————→              CO   C—N.CH3
    |   |                                    |    ||  \
    |   |                                    |    ||   >C.OH
    |   |                                    |    ||  //
CH3.N——CO                                CH3.N——C—N
```

Bei der Methylierung, bewirkt durch Schütteln der wässerig-alkalischen Lösung mit Jodmethyl, verwandelt sich das Hydroxycaffeïn fast vollständig in *Tetramethylharnsäure.*

Endlich lässt sich das Hydroxycaffeïn auch direkt aus der Harnsäure durch Methylierung in wässerig-alkalischer Lösung leicht gewinnen.

Damit ist zur Genüge bewiesen, dass sich im Caffeïn dasselbe Kohlenstoffstickstoffgerüst wie in der Harnsäure [2]) findet, und bei Berücksichtigung der angeführten Spaltungen folgt für die Base die obige Strukturformel. Dass die Konstitution des Caffeïns auf diejenige der Harnsäure zurückgeführt wurde, ist leicht begreiflich, wenn

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 552.

[2]) Unter den zahlreichen Strukturformeln, welche im Laufe der Jahre für die Harnsäure aufgestellt worden sind, hatten zwei allgemeine Anerkennung

man sich daran erinnert, dass von allen Purinderivaten die Harnsäure experimentell bei weitem am sorgfältigsten untersucht ist.

Die im Vorhergehenden erwähnten Spaltungen und Umwandlungsprodukte des Caffeïns sind bei Zugrundelegung der nunmehr begründeten Konstitutionsformel folgendermassen zu interpretieren:

1. Spaltung der Base in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff bei der Behandlung mit Chlor in wässeriger Lösung:

$$\begin{array}{lll} CH_3.N\text{——}CO & & \\ \quad | \qquad\quad | & & \\ \quad OC \qquad C\text{—}N.CH_3 & & \\ \quad | \qquad\quad \| \qquad \rangle CH & & \\ CH_3.N\text{——}C\text{—}N & & \end{array} + 2O + H_2O = \begin{array}{l} CH_3.N\text{——}CO \\ \quad | \qquad\quad | \\ \quad CO \qquad CO \\ \quad | \qquad\quad | \\ CH_3.N\text{——}CO \end{array}$$

$$+ \begin{array}{c} NH.CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

2. Die Verwandlung des Caffeïns in Chlor-[1]), Aethoxy- und Hydroxycaffeïn, sowie die Rückverwandlung des letzteren in Chlorcaffeïn und Caffeïn:

---

gefunden und sich als gleichberechtigt ein Jahrzehnt nebeneinander gehalten; es sind die von Medicus und Fittig aufgestellten Formeln:

Harnsäure nach

$$\begin{array}{l} HN\text{——}CO \\ \;| \qquad\quad | \\ OC \qquad C\text{—}NH \\ \;| \qquad\quad \| \quad \rangle CO \\ HN\text{——}C\text{—}NH \end{array} \qquad \begin{array}{l} HN\text{——}C\text{—}NH \\ \;| \qquad / \; | \quad | \\ OC \;\; CO \;\; | \;\; CO \\ \;| \qquad \backslash \; | \quad | \\ HN\text{——}C\text{—}NH \end{array}$$

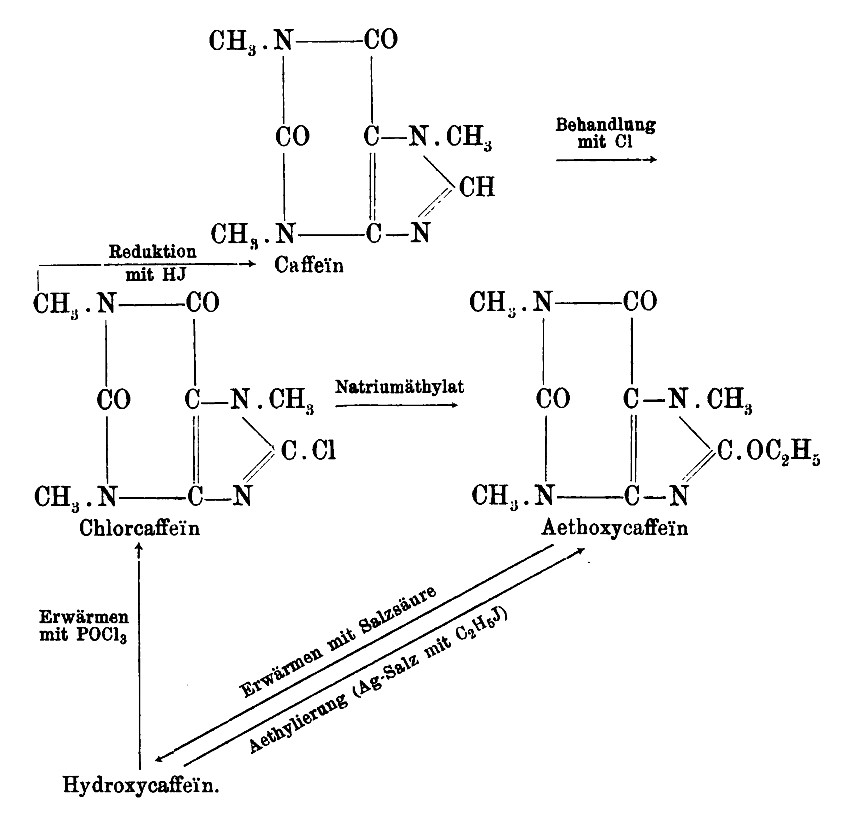
Medicus — Fittig.

E. Fischers Untersuchungen über die Methylderivate der Harnsäure, vor allem der Nachweis, dass zwei isomere Monomethylharnsäuren existieren, haben dann zu Gunsten der Formel von Medicus entschieden (Ber. d. d. chem. Ges. **17**, 1776). Gleichberechtigt mit derselben ist bei dem heutigen Stand unserer Anschauungen noch die sehr ähnliche Formel:

$$\begin{array}{l} \quad N\text{===}C.OH \\ \quad | \qquad\quad | \\ HO.C \qquad C\text{—}NH \\ \quad \| \qquad\quad \| \quad \rangle C.OH \\ \quad N\text{——}C\text{—}N \end{array}$$

welche eine tautomere Form darstellt. Doch wird, mehr aus alter Gewohnheit als aus einem bestimmten Grunde, die erstere Formel bevorzugt.

[1]) Ann. d. Chem. **215**, 271.



3. Bei dem Hydroxycaffeïn wurde zuerst der sichere Nachweis geliefert, dass die Xanthinkörper eine doppelte Bindung enthalten. Denn es verwandelt sich durch Behandlung seines unbeständigen Bromadditionsproduktes mit Alkohol in das *Diäthoxyhydroxycaffeïn* [1]), dem also die Struktur

$CH_3.N$——CO

CO $H_5C_2O.C$—$N.CH_3$

$\rangle COH$

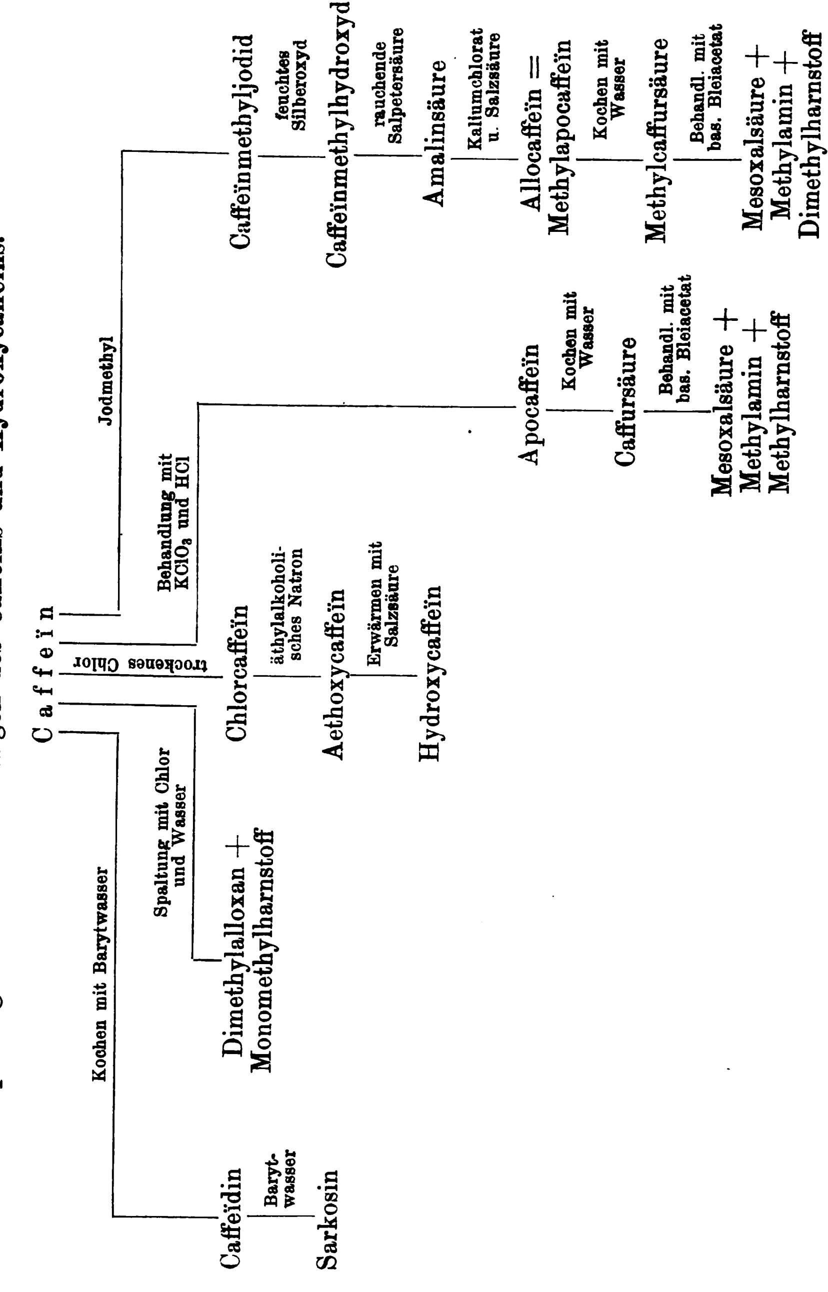
$CH_3.N$——C—N

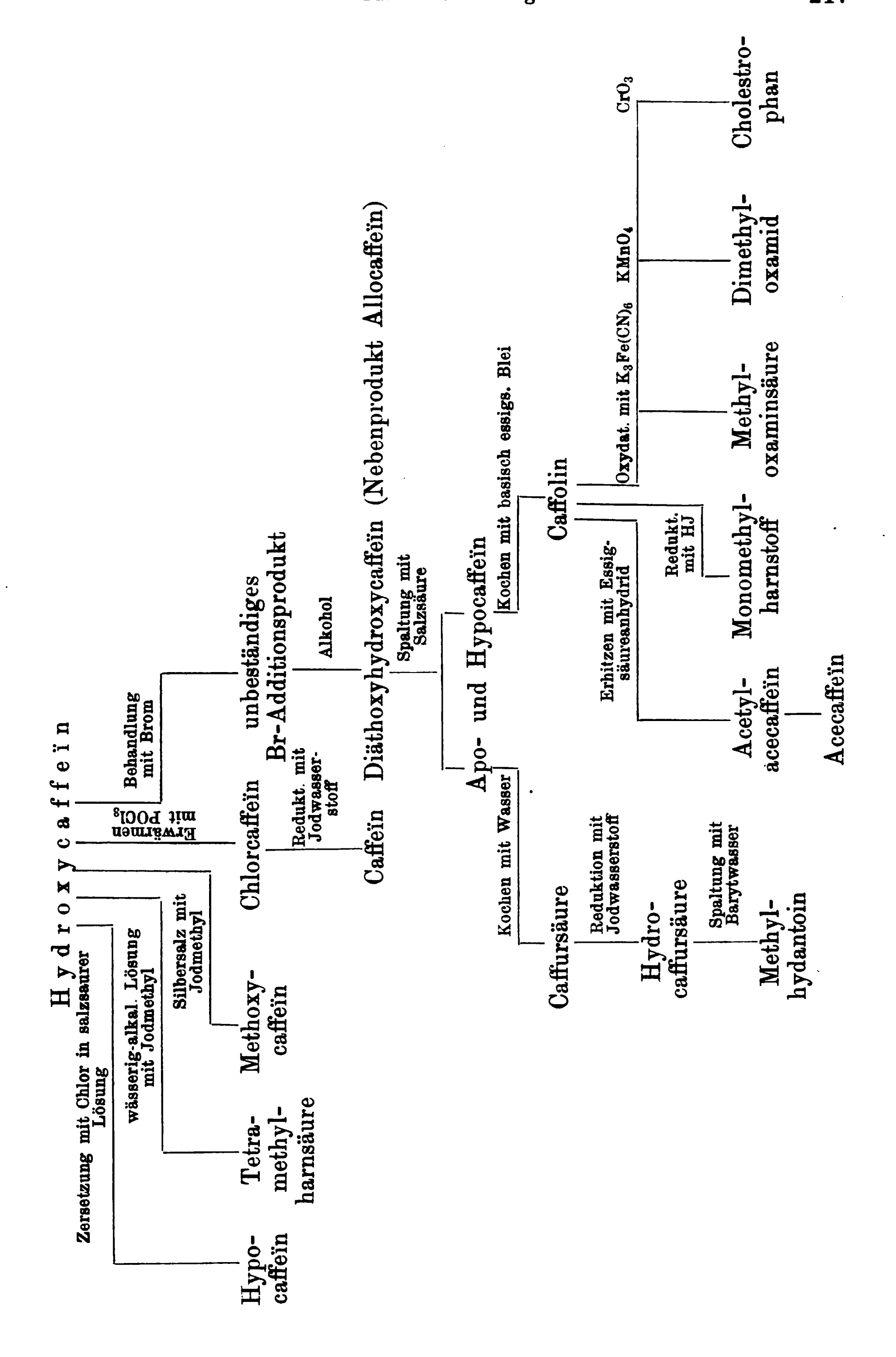
OC_2H_5

zuzuschreiben ist. Es wird durch Salzsäure in Apo- und Hypocaffeïn gespalten.

[1]) l. c. p. 273.

Spaltungen und Umwandlungen des Caffeïns und Hydroxycaffeïns.




Hydroxycaffeïn
Zersetzung mit Chlor in salzsaurer Lösung
Hypocaffeïn
wässerig-alkal. Lösung mit Jodmethyl
Tetramethylharnsäure
Silbersalz mit Jodmethyl
Methoxycaffeïn
Erwärmen mit $POCl_3$
Chlorcaffeïn
Redukt. mit Jodwasserstoff
Caffeïn
Behandlung mit Brom
unbeständiges Br-Additionsprodukt
Alkohol
Diäthoxyhydroxycaffeïn (Nebenprodukt Allocaffeïn)
Spaltung mit Salzsäure
Apo- und Hypocaffeïn
Kochen mit Wasser
Caffursäure
Reduktion mit Jodwasserstoff
Hydrocaffursäure
Spaltung mit Barytwasser
Methylhydantoin
Kochen mit basisch essigs. Blei
Caffolin
Erhitzen mit Essigsäureanhydrid
Acetylacecaffeïn
Acecaffeïn
Redukt. mit HJ
Monomethylharnstoff
Oxydat. mit $K_3Fe(CN)_6$
Methyloxaminsäure
$KMnO_4$
Dimethyloxamid
CrO_3
Cholestrophan

Die wichtigsten Spaltungen und Umwandlungen des Caffeïns und Hydroxycaffeïns sind auf p. 216 u. 217 noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Synthesen des Caffeïns.

E. Fischer hat, zum Teil gemeinschaftlich mit seinen Schülern, mehrere Synthesen des Caffeïns durchgeführt.

1. Die erste, von E. Fischer und L. Ach[1]) ausgeführte Synthese beruht auf der Verwandlung der 1,3-Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin, welches bei der Methylierung Chlorcaffeïn liefert, das sich mittels Jodwasserstoff leicht zu Caffeïn reduzieren lässt. Da die 1,3-Dimethylharnsäure aus Dimethylalloxan bezw. Dimethylmalonylharnstoff erhalten werden kann und letzterer aus Malonsäure und Dimethylharnstoff entsteht, so war damit die totale Synthese des Caffeïns verwirklicht. Dieselbe vollzieht sich also in folgenden Phasen:

$$\begin{array}{c} CH_3-NH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_3-NH \end{array} + \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{ccc} CH_3-N & — & CO \\ | & & | \\ CO & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_3-N & — & CO \end{array} + 2H_2O$$

Dimethylharnstoff — Malonsäure — Dimethylmalonylharnstoff oder Dimethylbarbitursäure

Die Dimethylbarbitursäure verwandelt sich durch die Einwirkung von salpetriger Säure leicht in Dimethylviolursäure. Die letztere gibt bei der Reduktion Dimethyluramil, das durch cyansaures Kalium in Dimethylpseudoharnsäure übergeführt wird.

$$\begin{array}{ccc} CH_3-N & — & CO \\ | & & | \\ CO & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_3-N & — & CO \end{array} \xrightarrow{HNO_2} \begin{array}{ccc} CH_3-N & — & CO \\ | & & | \\ CO & & C=NOH \\ | & & | \\ CH_3-N & — & CO \end{array} \xrightarrow{\text{Reduktion}}$$

Dimethylviolursäure

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 28, 3135.

CH_3—N——CO
| |
CO C—NH_2 $\xrightarrow{KCNO}$
| |
CH_3—N——CO
Dimethyluramil

CH_3—N——C
| |
CO CH—NH—CO—NH_2
| |
CH_3—N——CO
Dimethylpseudoharnsäure.

Die Dimethylpseudoharnsäure geht durch Wasserentziehung, welche nach langen, vergeblichen Versuchen durch Schmelzen mit Oxalsäure, noch einfacher beim Erhitzen der wässerigen Lösung mit verdünnten Säuren, gelang, in 1-3-Dimethylharnsäure über. Diese verwandelt sich beim Erhitzen mit Phosphoroxy- und Phosphorpentachlorid auf 140 bis 150° in das Chlorderivat des Theophyllins. Dasselbe lässt sich durch Reduktion mit Jodwasserstoff leicht in Theophyllin überführen, und durch weitere Methylierung des letzteren entsteht Caffeïn; oder es kann auch das Chlortheophyllin in Chlorcaffeïn übergeführt und dieses dann zu Caffeïn reduziert werden.

CH_3—N——CO
| |
C CH—NH—CO—NH_2 $\xrightarrow{-H_2O}$
| |
CH_3—N——CO

CH_3—N——CO
| |
C C—NH $\xrightarrow{POCl_3 + PCl_5}$
| ‖ >CO
CH_3—N——C—NH
1,3-Dimethylharnsäure

CH_3—N——CO
| |
CO C—NH $\xrightarrow{HJ}$
| ‖ >CCl
CH_3—C——C—N
Chlortheophyllin

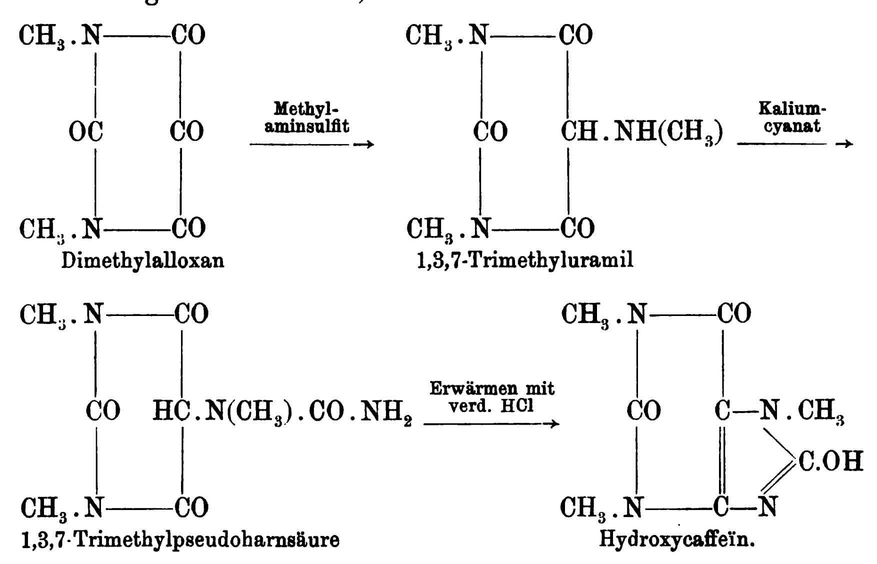
CH_3—N——CO
| |
CO C—NH $\xrightarrow{JCH_3}$
| ‖ >CH
CH_3—N——C—N
Theophyllin

CH_3—N——CO
| | CH_3
CO C—N
| ‖ >CH
CH_3—N——C—N
Caffeïn.

2. Die zweite Synthese, durch welche zuerst die Gewinnung des Caffeïns aus der Harnsäure ermöglicht wurde, besteht in der Verwandlung der Tetramethylharnsäure in Chlorcaffeïn [1]. Tetramethylharnsäure entsteht bei der Methylierung der Harnsäure in wässerig alkalischer Lösung [2]. Sie geht beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Chlorcaffeïn über, indem das in Stellung 9 befindliche Methyl samt dem benachbarten Sauerstoff abgelöst wird.

```
H3C.N——CO                        H3C.N——CO
  |     |                           |     |   CH3
  CO    C—N.CH3      POCl3          CO    C—N
  |     ‖   >CO    ———————>         |     ‖   >C.Cl
H3C.N——C—N.CH3                   H3C.N——C—N
```

3. Eine dritte, totale Synthese führt über das Hydroxycaffeïn, welches aus dem Dimethylalloxan über die 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure gewonnen wurde [3].



Die Wege, welche vom Hydroxycaffeïn zum Caffeïn führen, sind bereits erwähnt und auch aus der Zusammenstellung auf p. 215 u. 217 ersichtlich.

---

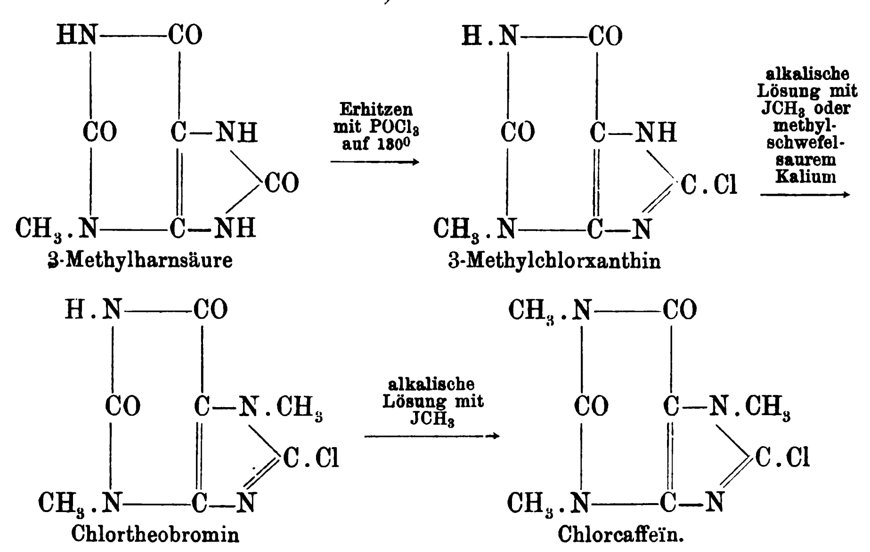
[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3010.

[2]) Ch. C. **1897**, II, 157.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 564.

4. u. 5. Zwei weitere Synthesen verbinden wiederum das Caffeïn mit der Harnsäure.

Die eine führt über die 3-Methylharnsäure und das 3-Methylchlorxanthin zum Chlorcaffeïn [1]).



Die andere beruht auf der Verwandlung der Harnsäure in Hydroxycaffeïn durch direkte Methylierung in wässerig-alkalischer Lösung bei niedriger Temperatur.

```
HN——CO                   CH3.N——CO
|    |                        |    |
CO   C—NH      ——→           CO   C—N.CH3
|    ||  \                    |    ||  \
|    ||   >CO                 |    ||   >C.OH
|    ||  /                    |    ||  //
HN——C—NH                 CH3.N——C—N
```

6. Zu diesen Synthesen kommt endlich noch die Bildung des Caffeïns durch Methylierung des Xanthins und seiner Monomethyl- und Dimethylderivate, welche selbst wieder synthetisch gewonnen werden können [2]).

Die angeführten Synthesen des Caffeïns sind nicht nur von grossem theoretischem Interesse, sondern dürften auch noch praktische Bedeutung erlangen. Vielleicht gelingt es, eine derselben bis zur

---

[1]) E. Fischer und F. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1980.

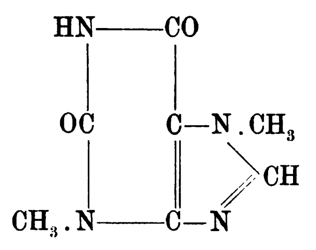
[2]) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 469.

technischen Verwertung[1]) durchzubilden, so dass das Caffeïn durch die künstliche Bereitung ein billiges Material wird. Dann aber liesse sich durch Zusatz desselben zu den schon gebräuchlichen Kaffee- und Theesurrogaten ein wirklicher Ersatz für Kaffee und Thee schaffen.

Da Caffeïn und Theobromin auch geschätzte Heilmittel sind, so darf man von den synthetischen Resultaten auch eine Bereicherung der Pharmakologie erwarten.

Theobromin,

3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin, (3,7-Dimethylxanthin).



Das Theobromin ist das am längsten bekannte und zugleich das wichtigste von den Dimethylderivaten des Xanthins. Es wurde 1842 von Woskresensky im Kakao aufgefunden[2]) und wird zweckmässig aus der käuflichen entölten Kakaomasse dargestellt; die gebräuchlichen Kakaoarten enthalten 1—2 % Theobromin.

Theobromin stellt ein weisses, krystallinisches Pulver dar, sublimiert unzersetzt bei etwa 290°, ohne vorher zu schmelzen.

Es verbindet sich mit stärkeren Säuren zu Salzen, welche meist gut krystallisieren, sauer reagieren und von Wasser teilweise oder vollständig zersetzt werden. Andererseits liefert es auch mit Basen salzartige Verbindungen.

Konstitution des Theobromins.

Nachdem Glasson[3]) bei der Oxydation des Theobromins mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure die Bildung einer alloxanähnlichen Substanz beobachtet hatte und Rochleder[4]) bei der Oxydation mit

---

[1]) Die Firma C. F. Böhringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim hat schon zahlreiche darauf hinzielende Patente genommen.

[2]) Ann. d. Chem. **41**, 125.

[3]) Ebenda **61**, 335, (1847).

[4]) Ebenda **71**, 9; **79**, 124, (1851).

Chlor Amalinsäure erhalten zu haben glaubte, was sich später als ein Irrtum herausstellte, zeigte Strecker[1]) 1861 die Verwandlung des Theobromins in Caffeïn durch Methylierung. 21 Jahre später erbrachte E. Fischer den Nachweis, dass das Theobromin Dimethylxanthin[2]) ist, und dass es durch feuchtes Chlor in *Monomethylalloxan* und *Monomethylharnstoff* zerlegt wird[3]).

Er hat das Xanthin durch Erhitzen seines Bleisalzes mit Jodmethyl im geschlossenen Rohr auf 100° in Theobromin übergeführt.

Die Spaltung der Base durch feuchtes Chlor in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff ist ganz analog derjenigen des Caffeïns in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff (siehe p. 214).

```
HN——CO                          H.N——CO
|     |                          |     |        NH.CH3
|     |                          |     |        |
CO    C—N.CH3    +2O+H2O=        CO    CO   +   CO
|     |  \                       |     |        |
|     |   >CH                    |     |        NH2
|     |  //                      |     |
CH3.N——C—N                     CH3.N——CO
```

Dagegen führt die Behandlung des Theobromins mit trockenem Chlor in Chloroformlösung nicht, wie bei dem homologen Caffeïn, zu einem Chlorderivat, sondern das Theobromin erfährt eine komplizierte Zersetzung, welche zu einem neuen Abbau desselben geführt hat[4]).

---

[1]) Ebenda **118**, 170, (1861).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 453; ferner Ann. d. Chem. **215**, 311, (1882).

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 32; ferner Ann. d. Chem. **215**, 303; vergl. auch Maly und Andreasch, Wien. Monatsh. **1882**, 107.

[4]) E. Fischer und F. Frank, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2604.

Bei andauernder Einwirkung von trockenem Chlor auf die in siedendem Chloroform suspendierte Base entsteht ein chlorreiches Produkt, welches aus der Chloroformlösung in prächtigen Krystallen ausfällt, aber so zersetzlich ist, dass seine Formel nicht festgestellt werden konnte. Durch Wasser wird dasselbe ausserordentlich leicht angegriffen und in eine Säure $C_7H_8N_4O_5$ verwandelt, welche drei Sauerstoffatome mehr als das Theobromin enthält und „*Theobromursäure*" genannt worden ist. Ihre Struktur entspricht vielleicht dem folgendem Schema:

```
      NH——————COOH
      |
      CO      CO—N.CH3
      |       |   >CO
  CH3.N———————C==N
```

Bei der Behandlung mit starkem Jodwasserstoff verliert die Theobromursäure ein Sauerstoffatom und verwandelt sich in die sogenannte „*Hydrotheobromursäure*" $C_7H_8N_4O_4$.

Die entscheidenden Daten für die Beurteilung der Struktur des Theobromins hat erst die Synthese desselben aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert.

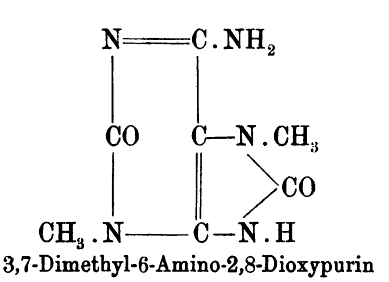
Synthesen des Theobromins.

1. Die Synthese aus der 3,7-Dimethylharnsäure verläuft folgendermassen [1]:

Bei der Behandlung mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und -pentachlorid verliert dieselbe das Sauerstoffatom 6

```
     HN———CO                          N═══C.Cl
     |    |                           |   |
     CO   C—N.CH3       ——→           CO  C—N.CH3
     |    ‖  >CO                      |   ‖  >CO
CH3.N————C—NH                   CH3.N————C—NH
3,7-Dimethylharnsäure           3,7-Dimethyl-2,8-Dioxy-6-Chlorpurin
```

und das hierbei entstehende Chlorid wird durch Erhitzen mit Ammoniak in die entsprechende Aminoverbindung



3,7-Dimethyl-6-Amino-2,8-Dioxypurin

verwandelt.

Bei abermaliger Behandlung mit Phosphoroxychlorid wird in dieser Aminoverbindung das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht und durch Reduktion des so entstehenden Chlorids bildet sich dann das *3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxypurin.* Diese Base verliert endlich bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin.

---

[1] E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1839.

```
N═════C.NH2                      N═════C.NH2
|     |                          |     |
CO    C—N.CH3        ——→         CO    C—N.CH3        ——→
|     ‖   \                      |     ‖   \
|     ‖    >C.Cl                 |     ‖    >CH
|     ‖   //                     |     ‖   //
CH3.N—————C—N                    CH3.N—————C—N
```

3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxy-8-Chlorpurin — 3,7-Dimethyl-6-Amino-2-Oxypurin

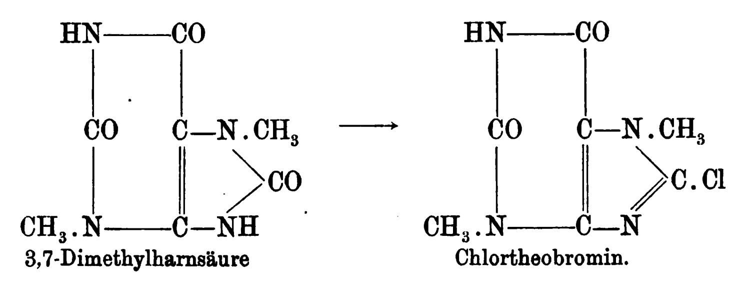
```
HN—————CO
|      |
OC     C—N.CH3
|      ‖   \
|      ‖    >CH
|      ‖   //
CH3.N——C—N
```

3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin
(Theobromin).

Durch diese Versuche ist aber, wie oben erwähnt, nicht allein die erste Synthese des Theobromins möglich geworden, sondern auch das entscheidende thatsächliche Material für die Feststellung seiner Struktur gewonnen. Denn die eben erwähnten beiden Aminokörper geben bei der Oxydation mit Chlor kein Methylguanidin und unterscheiden sich dadurch scharf von isomeren Verbindungen mit anderer Stellung der Methylgruppen, welche unter denselben Bedingungen mit grösster Leichtigkeit Guanidin bezw. Methylguanidin liefern. Durch diese Beobachtung war also die Stellung der Methylgruppen im Theobromin festgelegt.

Zwei andere, einfachere Synthesen des Theobromins sind später von E. Fischer und F. Ach beschrieben worden[1]).

2. Die eine beruht auf der Verwandlung der 3,7-Dimethylharnsäure in Chlortheobromin durch Kochen mit Phosphoroxychlorid



3,7-Dimethylharnsäure — Chlortheobromin.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 31, 1980.

3. Bei der anderen dient als Ausgangsmaterial die 3-Methylharnsäure. Sie wird zuerst in 3-Methylchlorxanthin und letzteres dann durch Methylierung in Chlortheobromin übergeführt (vgl. p. 221).

Da die 3-Methylharnsäure durch direkte Methylierung der Harnsäure entsteht, so ist man demnach im stande, aus dieser durch verhältnismässig einfache Operationen das Theobromin zu gewinnen.

Vielleicht führt eine der angeführten Synthesen zur billigen künstlichen Bereitung des Theobromins, was von nicht geringer Bedeutung wäre, da das Theobromin ein geschätztes Heil- und Genussmittel bildet.

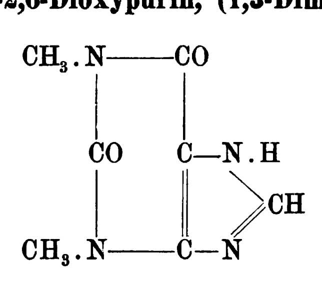
Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass das Theobromin beim Ausbau der Puringruppe wiederholt als Ausgangsmaterial gedient hat. Seine Bromverbindung [1]) lieferte bei der Zersetzung mit Alkali zuerst die 3,7-Dimethylharnsäure [2]).

Besonders fruchtbar ist ferner seine Behandlung mit Chlorphosphor gewesen. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 140° verliert es beide Sauerstoffatome und ein Methyl und verwandelt sich in das 7-Methyl-2,6-Dichlorpurin, mit dessen Hilfe die Synthese des Heteroxanthins und Paraxanthins und die Gewinnung zahlreicher anderer Purinderivate möglich wurde [3]).

Durch Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid auf 160° wird es ferner in das 7-Methyltrichlorpurin verwandelt, welches auf diesem Wege entdeckt wurde, und dessen Metamorphosen zuerst die 7-Methylharnsäure und zahlreiche andere Produkte geliefert haben.

Theophyllin,

1,3-Dimethyl-2,6-Dioxypurin, (1,3-Dimethylxanthin).

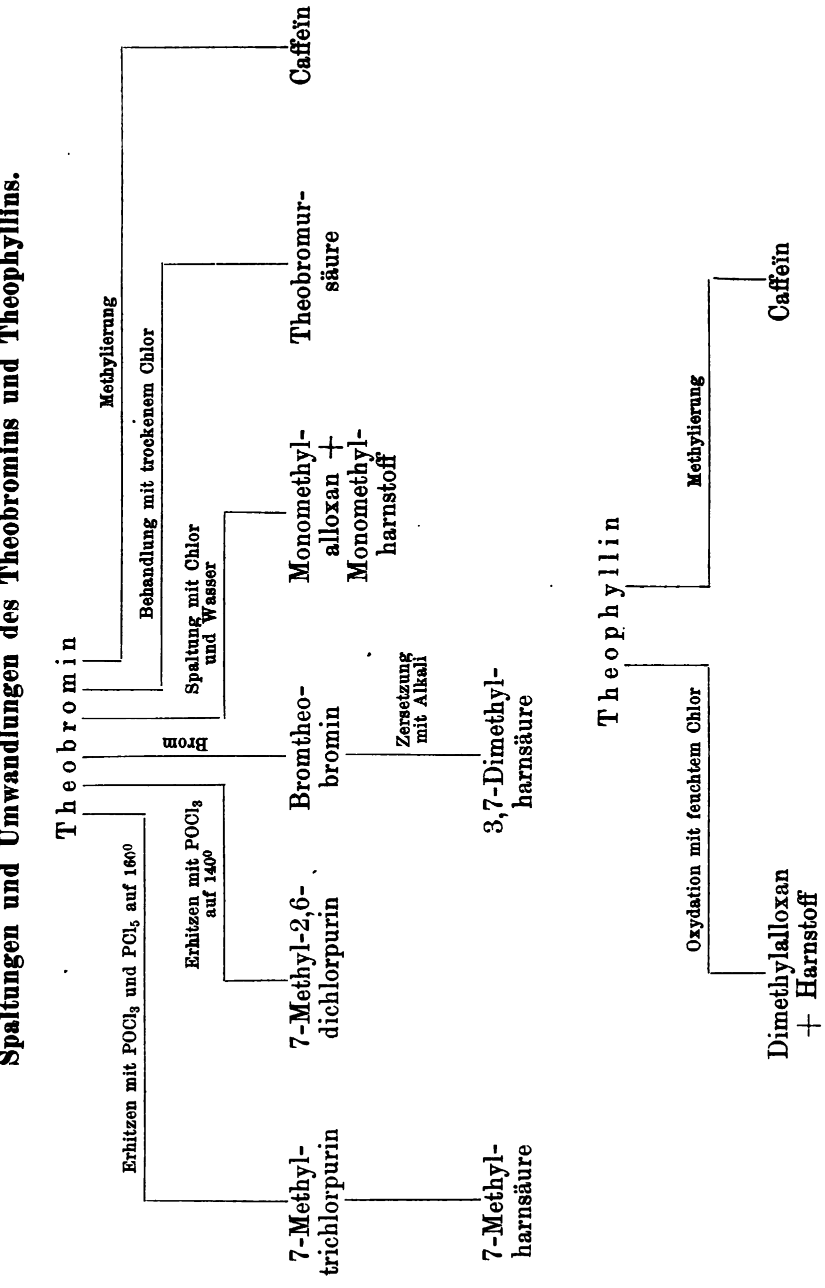


Bezüglich einer möglichen tautomeren Form des Theophyllins vergl. man die Ausführungen über Purin p. 208.

[1]) Ann. d. Chem. **215**, 305.

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 2480.

[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2400.


Spaltungen und Umwandlungen des Theobromins und Theophyllins.
Theobromin
Methylierung
Caffeïn
Behandlung mit trockenem Chlor
Theobromursäure
Spaltung mit Chlor und Wasser
Monomethylalloxan + Monomethylharnstoff
Brom
Bromtheobromin
Zersetzung mit Alkali
3,7-Dimethylharnsäure
Erhitzen mit $POCl_3$ auf 140°
7-Methyl-2,6-dichlorpurin
Erhitzen mit $POCl_3$ und PCl_5 auf 160°
7-Methyltrichlorpurin
7-Methylharnsäure
Theophyllin
Methylierung
Caffeïn
Oxydation mit feuchtem Chlor
Dimethylalloxan + Harnstoff

Das dem Theobromin isomere Theophyllin wurde von Kossel 1888 im Thee entdeckt.

Es krystallisiert mit 1 Molekül Krystallwasser, wird bei 110° wasserfrei, schmilzt bei 264° und ist in Wasser viel leichter löslich als Theobromin.

Kossel zeigte, dass es durch Methylierung in Caffeïn übergeht und bei der Oxydation mit feuchtem Chlor in Dimethylalloxan und Harnstoff zerfällt [1]).

Da auch das Caffeïn bei der Oxydation mit Kaliumchlorat und Salzsäure Dimethylalloxan $CO<\begin{matrix}N(CH_3)-CO \\ N(CH_3)-CO\end{matrix}>CO$ liefert, so muss es die dritte, nicht an den Alloxanring gebundene Methylgruppe des Caffeïns sein, welche den Unterschied desselben vom Theophyllin bedingt. Damit ergibt sich die Stellung der Methylgruppen in Theophyllin, wie sie in obiger Formel zum Ausdruck gebracht ist.

Das Theophyllin ist das erste Xanthinderivat, welches von E. Fischer und L. Ach synthetisch dargestellt wurde [2]). Diese Synthese, welche von der 1,3-Dimethylharnsäure ausgeht, ist bereits bei der Besprechung des Caffeïns (siehe p. 219) erörtert worden. Die 1,3-Dimethylharnsäure wird durch Behandlung mit Phospor-Oxychlorid und -Pentachlorid in Chlortheophyllin verwandelt und dieses dann reduziert.

Die Spaltungen und Umwandlungen des Theobromins und Theophyllins sind auf p. 227 noch einmal zusammengestellt.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, sind die Beziehungen zwischen den drei Alkaloiden Caffeïn, Theobromin und Theophyllin experimentell festgelegt, Synthesen derselben durchgeführt und die Konstitution jedes einzelnen ist vollständig aufgeklärt. Der Nachweis, dass diese Pflanzenbasen zum Xanthin, jenem wichtigen Auswurfstoff des Tierkörpers, in so naher Beziehung stehen, dürfte zu dem Schluss berechtigen, dass alle diese Körper durch dieselben chemischen Prozesse im Organismus gebildet werden.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 2164. Zeitschr. f. physiolog. Chem. **13**, 298.
[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **28**, 3135.

Alphabetisches Register.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen meistens auf diejenigen Stellen hin, an welchen die Strukturformel der betreffenden Körper zu finden ist.

A.

B.

C.

D.

E.

H.

I.

K.

L.

